

T.C.
AFYON SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**AEROBİK EGZERSİZİN ROMATOİD ARTRİT
HASTALARINDA UYKU KALİTESİ, YORGUNLUK,
YAŞAM KALİTESİ, DEPRESYON, SERUM BDNF VE
İRİSİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Hatice Kudret MİROĞLU

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ümit DÜNDAR

Bu tez AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ Bilimsel
Araştırma Projeleri Birimi tarafından 21.TUS.001 proje numarası ile desteklenmiştir.

2022 AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYON SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

Tez başlığı: Aerobik egzersizin Romatoid artrit hastalarında uyku kalitesi, yorgunluk, yaşam kalitesi, depresyon, serum BDNF ve İrisin düzeyleri üzerine etkisi

Tezi Hazırlayan: Dr. Hatice Kudret MİROĞLU

Tez Savunma Tarihi: 14.09.2022

Tez Kabul Tarihi:

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ümit DÜNDAR

İş bu çalışma jürimiz tarafından FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Ümit DÜNDAR

AFSÜ Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD

ÜYE

Dr. Öğretim Üyesi Nuran EYVAZ

ÜYE

Dr. Öğretim Üyesi Fatıma YAMAN

AFSÜ Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD KSBÜ Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan ve asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, değerli hocam Prof. Dr. Ümit DÜNDAR ve Dr. Öğ. Üyesi Nuran EYVAZ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan TOKTAŞ, Doç. Dr. Hilal YEŞİL, Doç. Dr. Selma EROĞLU, Dr. Öğ. Üyesi Sevda ADAR ve Dr. Öğ. Üyesi Ersin BEŞTAŞ hocalarımıza saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İstatistiksel verilerin analizinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. İsmet Doğan, tezimin laboratuvar örneklerinin toplanması ve analizinde katkısı olan Doç. Dr. Buğra Koca hocalarıma,

Asistanlığım süresi içerisinde birlikte çalıştığım asistan, fizyoterapist, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem Durdu AKDOĞAN ve babam İbrahim AKDOĞAN'a,

Her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili eşim Dr. Valat MİROĞLU ve biricik oğullarım Mirza Boran ile Mirhas Artun'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice Kudret MİROĞLU

AFYONKARAHİSAR 2022

İÇİNDEKİLER

I.GİRİŞ	1
II.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 ROMATOİD ARTRİT.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Etiyoloji	4
2.1.3.1 Genetik Faktörler	4
2.1.3.2 Çevresel Faktörler.....	6
2.1.4 Patogenez.....	9
2.1.5 Klinik Bulgular	11
2.1.5.1 Eklem Tutulumu	12
2.1.5.2 Eklem Dışı Bulgular.....	18
2.1.6 Laboratuvar Bulguları	25
2.1.7 Görüntüleme Bulguları	27
2.1.8 RA Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri	28
2.1.9 Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	30
2.1.10 Fonksiyonel Değerlendirme	33
2.1.11 Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması	34
2.1.12 Romatoid Artritin Progresyonu	35
2.1.13 RA Ayırıcı Tanı	35
2.1.14 RA Tedavisi	36
2.1.14.1 Farmakolojik Tedavi	36
2.1.14.2 Nonfarmakolojik Tedaviler	44
2.2 İRİSİN	49
2.2.1 Tanımı	49
2.2.2 İrisin Sentezi	49
2.2.3 İrisinin Dolaşımı	50
2.2.4 İrisinin Vücuttaki Etkileri	51
2.2.5 İrisin, Egzersiz ve RA İlişkisi	54
2.3 BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)	56
2.3.1 Tanımı	56
2.3.2 BDNF'nin Vücuttaki Etkileri	57
2.3.3 BDNF, Egzersiz ve RA İlişkisi.....	59
III.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	62
3.1 Çalışmanın Tasarımı.....	62
3.2 Hastaların Seçimi	62
3.3 Hastaların Dahil Edilme Kriterleri	63
3.4 Hastaların Dışlanma Kriterleri	63

3.5	Bilgilendirme	ve
Onam.....	63	
3.6 Hastaların Değerlendirilmesi ve Sonuç Değerlendirme Ölçütleri.....	64	
3.7 Serum İrisin ve BDNF Düzeyi Ölçümü	66	
3.8 Hastalara Uygulanan Tedavi Protokolü	66	
3.9 İstatistiksel Analiz.....	67	
IV. BULGULAR.....	69	
4.1 Çalışma Gruplarının Demografik Verileri	69	
4.2 Klinik Parametrelerin Egzersiz Tedavisi Öncesi ve Sonrası Grupları ve Gruplar arası Değerlendirmeleri	73	
4.2.1 DAS 28 CRP ve DAS 28 ESR Değerleri.....	73	
4.2.2 Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)	75	
4.2.3 Yorgunluk Şiddet ve Beck Depresyon Ölçeği	78	
4.2.4 Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu(SF-36)	81	
4.2.5 Serum İrisin ve BDNF Düzeyleri.....	84	
4.2.6 Altı Dakika Yürüme Testi(6DYT).....	87	
4.3 Hastaların Serum BDNF, İrisin ve PUKİ Total Değerlerinin Korelasyon Analizleri.....	87	
V. TARTIŞMA	90	
VI. SONUÇLAR.....	112	
VII. ÖZET	114	
VIII. ABSTRACT	116	
IX. KAYNAKLAR	118	
X. EKLER.....	152	

KISALTMALAR

6DYT: Altı Dakika Yürüme Testi

ACR: American College of Rheumatology

ADA: Adalimumab

AMP: Adenozin Monofosfat

Anti-CCP: Anti-Siklik Sitruline Peptid

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

BMD: Kemik Mineral Yoğunluğu

BYD: Beyaz Yağ Dokusu

CCL4: C-C Motif Lİgand 4

CCL6: C-C Motif Ligand 6

CDAI: Clinical Disease Activity Index

COX: Siklooksijenaz

CPPD: Kalsiyum Pirofosfat Birikim Hastalığı

CRP: C Reaktif Protein

CZP: Sertolizumab

DAS 28: Disease Activity Score 28 (Hastalık Aktivite Skoru)

DİF: Distal İnterfalangeal

Dkk-1: Dickkopf-1

DMARD: Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar

EBV: Epstein Barr Virüs

EHA: Eklem Hareket Açıklığı

eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

ESH, ESR: Eritrosit Sedimantasyon Hızı

ETA: Etanercept

EULAR: European League Against Rheumatism

FNDC5: Fibronektin Tip III Domain 5

GK: Glukokortikoidler

GLM: Golimumab

GYA: Günlük Yaşam Aktiviteleri

HCQ: Hidroksiklorokin

HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi

HLA: Human Lökosit Antijen

H2O2: Hidrojen Peroksit

HTLV-1: Human T-Lenfotropik Virüs-1

IL-6: Interlökin 6

LEF: Leflunomid

MHC: Major Histokompatibilite Kompleks

MKF: Metakarpofalangeal

MRG: Manyetik Resonans Görüntüleme

MTF: Metatarsofalangeal

MTX: Metotreksat

NHP: Nottingham Sağlık Profili

NO: Nitrik Oksit

NSAİİ: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaç

PGC1- α : Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama koaktivatör- 1 alfa

P. Gingivalis: Porphyromonas Gingivalis

PİF: Proksimal İnterfalangeal

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

PTPN 22: Protein Tirozin Fosfataz Non-reseptör 22

RA: Romatoid Artrit

RADAI: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index

RAI: Ritchie Artikuler İndeksi

RA-QoL: Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği

RF: Romatoid Faktör

RTX: Rituksimab

SDAI: Simplified Disease Activity Index

SF-36: Kısa Form- 36

SNP: Single-Nucleotide Polymorphism

SSZ: Sulfasalazin

TCZ: Tocilizumab

TL1A: TNF Like-Cytokine 1A

TNF: Tumor Necrosis Factor

TNF- α : Tumor Necrosis Faktör α

TNFSF 15: Tumor Necrosis Factor Super Family 15

TRAF: TNF Receptor Associated Factor

UCP1: Uncoupling Protein 1

VAS: Vizüel Analog Skalası(Görsel Ağrı Skalası)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo 1: 1987 ACR RA Sınıflama Kriterleri	28
Tablo 2: ACR/EULAR 2010 Sınıflandırma Kriterleri	29
Tablo 3: CDAI-SDAI-DAS 28 Romatoid Artrit Remisyon Kriterleri	32
Tablo 4: Çalışma gruplarının demografik verilere göre karşılaştırılması	70
Tablo 5: Romatoid artrit gruplarının medikal tedavi, hastalık süresi ve otoantikor düzeyleri açısından karşılaştırılması	72
Tablo 6: RA+Ev egzersizi ve RA+KPR+Ev egzersizi gruplarının egzersiz öncesi ve sonrası grup içi ve gruplar arası DAS28 ESR ve DAS28 CRP değerleri açısından karşılaştırılması.....	74
Tablo 7: Hasta grupları arasında DAS28 ESR ve DAS28 CRP değerlerinin yüzdelerik değişim tablosu.....	74
Tablo 8: RA+Ev egzersizi grubunda uygulanan egzersiz tedavisi öncesi ve sonrası Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi parametrelerinin karşılaştırılması.....	75
Tablo 9: RA+KPR+Ev egzersizi grubunda uygulanan egzersiz tedavisi öncesi ve sonrası Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi parametrelerinin karşılaştırılması.....	76
Tablo 10: Hasta ve sağlıklı grupların egzersiz öncesi ve sonrası grup içi ve gruplar arası Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksine yönelik puanlarının karşılaştırılması.....	77
Tablo 11: Hasta grupları arasında PUKİ total değeri ve alt parametrelerinin değerlerinin yüzdelerik değişim tablosu.....	78

Tablo 12: RA+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve sonrası Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) puanlarının karşılaştırılması... 79

Tablo 13: RA+KPR+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve sonrası Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) puanlarının karşılaştırılması 79

Tablo 14: Hasta ve sağlıklı grupların egzersiz öncesi ve sonrası grup içi ve gruplar arası Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) puanlarının karşılaştırılması.....80

Tablo 15: Hasta grupları arasında Beck depresyon ve yorgunluk şiddet ölçek değerlerinin yüzdelik değişim tablosu.....81

Tablo 16: RA+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve sonrası SF-36 yaşam kalitesi ölçeği parametrelerinin karşılaştırılması.....81

Tablo 17: RA+KPR+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve sonrası SF-36 yaşam kalitesi ölçeği parametrelerinin karşılaştırılması.....82

Tablo 18: Hasta ve sağlıklı grupların egzersiz öncesi ve sonrası grup içi ve gruplar arası SF-36 yaşam kalitesi ölçeği parametrelerinin karşılaştırılması.....83

Tablo 19: Hasta grupları arasında SF-36 alt parametrelerinin değerlerinin yüzdelik değişim tablosu.....84

Tablo 20: RA+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum İrisin ve BDNF düzeylerinin karşılaştırılması.....85

Tablo 21: RA+KPR+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum İrisin ve BDNF düzeylerinin karşılaştırılması.....85

Tablo 22: Hasta ve sağlıklı grupların egzersiz öncesi ve sonrası grup içi ve gruplar arası serum İrisin ve BDNF düzeylerinin karşılaştırılması.....86

Tablo 23: Hasta grupları arasında serum İrisin ve BDNF değerlerinin yüzdelik değişim tablosu.....87

Tablo 24: RA+KPR+Ev egzersizi grubuna aerobik egzersiz öncesinde ve sonrasında uygulanan 6 (Altı) Dakika Yürüme Testi (6DYT) sonuçlarının karşılaştırılması.....87

Tablo 25: Serum İrisin düzeyinin serum BDNF düzeyi ve klinik parametrelerle anlamlı korelasyon analizleri.....88

Tablo 26: Serum İrisin düzeyinin uyku ve yorgunluk değerlendirme parametreleriyle anlamlı korelasyon analizleri.....88

Tablo 27: Serum İrisin düzeyinin SF-36 değerlendirme parametreleriyle anlamlı korelasyon analizleri.....88

Tablo 28: PUKİ total değerinin klinik parametrelerle anlamlı korelasyon analizleri
.....89

Tablo 29: PUKİ total değerinin SF-36 değerlendirme parametreleriyle anlamlı korelasyon analizleri.....89

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1. Romatoid Artrit Patogenezi	11
Şekil 2. Ulnar Deviasyon	12
Şekil 3. Kuğu Boynu ve Düğme İliği Deformitesi	13
Şekil 4. Dirsekte Romatoid Nodül	14
Şekil 5. Servikal Subluksasyon.....	15
Şekil 6. RA Hastasında Bilateral Asetabuler Protrüzyon	16
Şekil 7. RA Hastasında Her İki Kompartman Tutulumlu Diz Grafisi.....	17
Şekil 8. RA Hastasında Ayak Tutulumu.....	17
Şekil 9. Elde Romatoid Nodüller	19
Şekil 10. Keratokonjonktivitis Sicca	20
Şekil 11. RA’da İnterstisyel Pnömoni	21
Şekil 12. Kutanöz Vaskülit	24
Şekil 13. RA’da Kemik Rezorpsiyonu	25
Şekil 14. RA El Tutulumu	28
Şekil 15. NSAİİ Etki Mekanizması	37
Şekil 16. Kortikosteroid Etki Mekanizması.....	38
Şekil 17. MTX Etki Mekanizması	39
Şekil 18. SSZ Etki Mekanizması	39
Şekil 19. LEF Etki Mekanizması.....	40
Şekil 20. HCQ Etki Mekanizması.....	41

Şekil 21. Anti-TNF Ajanlar.	43
Şekil 22. PGC1- α , FNDC5 ve İrisin İlişkisi	50
Şekil 23. İrisinin Vücuttaki Etkileri	54
Şekil 24. BDNF Etki Mekanizması	59

EKLER ÇİZELGESİ

EK-1: Hasta Değerlendirme Formu	152
EK-2: Serum İrisin ve BDNF Düzeyleri	153
EK-3: DAS 28 Hastalık Aktivite Skoru	154
EK-4: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi.....	155
EK-5: Yorgunluk Şiddet Ölçeği	158
EK-6: SF-36 Yaşam Kalitesi Anketi	159
EK-7: Beck Depresyon Ölçeği	162

I.GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), tüm sinoviyal eklemleri etkileyebilen küçük eklemler başta olmak üzere kronik inflamatuvar bir artrit tablosuyla seyrederek. Prevalansı %0,4- 1.2 civarındadır. Yıllık insidansı yaklaşık 100.000’de 35 civarındadır. Kadınlarda 3 kat daha sık görülmektedir (1). Hastaların başlangıç yaşı 35- 50 yaşları arasındadır (2). Hastalık çoğunlukla sinsi başlar. Küçük eklemleri tutan simetrik, eroziv poliartrit varlığı, tipik eklem tutulumudur. En sık tuttuğu eklemler, el- el bileği, dirsekler, omuzlar, ayak- ayak bileği ve nadiren de temporomandibuler eklem ve servikal omurgadır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde, yeterli tedavi almayan hastalarda özellikle el eklemlerinde ciddi deformiteler gelişebilir (3). RA sıklıkla eklem sinoviyumunu etkilese de, hastaların yaklaşık %40’lık kısmında hastalığın başlangıç dönemi veya seyri esnasında ekstra-artiküler tutulumlar da ortaya çıkabilir (4). Genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, cilt, göz, kardiyak, pulmoner, nörolojik ve renal tutulumlar yapabilmektedir (5). Hastalığın etiyopatogenezinde birçok faktör rol oynamaktadır. Genetik faktörler, eklem kıkırdağı ve sinoviyuma karşı geliştirilen otoimmünite, enfeksiyöz ajanlar ve bunlarla tetiklenen patojenik ve immün inflamatuvar yanıtlar ve proinflamatuvar sitokinlerin regülasyonundaki bozukluklar gibi birçok faktör bulunmaktadır (6).

Hastalığın inflamatuvar temeli, hastaların sağlıklı popülasyona kıyasla fiziksel olarak daha az aktif olmasına sebep olmaktadır (7). RA hastaları çoğunlukla sedanter hayatı tercih etseler de, egzersizler hastanın fonksiyonel durumuna ve hastalığının aktivitesine göre düzenlenirse tedavide büyük fayda sağlamaktadır. Romatoid artritli hastalarda temel hedef; eklem hareket açıklıklarını korumak, fiziksel fonksiyonu daha iyi hale getirmek, hastalık aktivitesini- ağrıyı azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Tüm bu parametreler doğrudan veya dolaylı uyku kalitesini de iyileştirerek uyku bozukluğu tedavisinde yarar sağlamaktadır (8,9).

İrisin bir miyokin olarak büyük oranda iskelet kasından fiziksel aktiviteye cevap olarak salınır. Hücre zarındaki fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) transmembran bir proteindir ve ekstraselüler kısmının kesilmesiyle kana salınmaktadır (10). Kas-iskelet sisteminde, endokrin sistem, sinir sistemi ve immün sistemde düzenleyici rolü mevcuttur (11,12). İrisin, dolaşıma girdikten sonra beyaz yağ dokusunda (BYD) uncoupling protein 1 (UCP1) ekspresyonunu artırarak beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü sağlamaktadır (13). Beyaz yağ dokusunda UCP1 ekspresyonunun artışı; enerji tüketimini artırır ve termogenezisi indükler (14). Dolaşımdaki irisin seviyelerinin vücut kütle indeksi (VKİ) ve yağsız vücut kitlesi ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği kaydedilmiştir (15). Sarkopenik bireylerde ise daha düşük irisin seviyelerinin olduğu gözlenmiştir (16).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöronal büyüme ve plastisite dahil olmak üzere sinir sistemi fonksiyonunda bir çok önemli rol oynayan sinir büyüme faktörü nörotrofin ailesinin üyesidir (17). BDNF, nöronun hayatta kalmasını destekler, filizlenmeyi artırır, nöronları korur, öğrenme ve hafızanın çeşitli bölümlerinde rol oynar (18). Nöronal devamlılık ve farklılaşma üzerindeki etkilerine ek olarak, BDNF sinaptik gücün düzenlenmesinde de rol oynar (19). Hareketsiz davranış, iskelet kasları tarafından miyokinlerin (irisin gibi) üretimini azaltarak, beyindeki BDNF seviyelerindeki azalmaya katkı sağlar (20). Yapılan çalışmalar, egzersizle beyinde BDNF ekspresyonunun arttığını, bu durumun da hafıza ve bilişsel fonksiyonlara olumlu yönde katkı sağladığını göstermiştir (21,22).

Çalışmamızın amacı aerobik egzersizin RA hastalarında uyku kalitesi, yorgunluk, yaşam kalitesi, depresyon, serum BDNF ve irisin düzeyleri üzerine etkisini belirlemektedir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 ROMATOİD ARTRİT

2.1.1 TANIM

ⁱRomatoid artit (RA), etiyolojisi net olmayan, eklem ve çevresindeki dokularda erozyon ve deformitelere neden olarak eklemlerde ağrı ve enflamasyona sebep olan kronik otoimmün bir hastalıktır (4). RA, primer hedefi olan sinovyal eklemleri sıklıkla simetrik olarak etkilemekte olup, tedavi edilmediği veya yetersiz tedavi edildiği takdirde ileri deformite ve işlev kaybına yol açarak ağır sosyoekonomik yükler oluşturmaktadır (23,24). Hastalık başlıca küçük eklemleri etkilemekle birlikte, aynı zamanda sistemik tutulumlar nedeni ile de önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (25).

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

Tarihte ilk olarak 1859 yılında İngiltere’de Sir Alfred Baring Garrod tarafından kullanılan RA terimi, bugün tüm dünyada genel nüfusun %0.4-1.2’sini etkisi altına alan ve erişkinlerde en sık görülen otoimmün inflamatuvar bir artrit olarak bilinmektedir (26). Yapılan çalışmalarda kullanılan metod ve coğrafik bölgeye göre değişkenlik gösterse de, endüstriyel ülkelerde RA’nın yıllık insidansı 5-50/100.000 arasında değişmektedir (27). Hastalık herhangi bir yaşta başlayabilir fakat insidansı yaşla birlikte artar ve genellikle 35-45 yaş arasında pik yapar. Türkiye’nin Antalya ilçesinde yapılan kesitsel bir çalışmada RA prevalansı %0.40, ortalama yaş 49.92 $\pm$ 11.56 olarak bildirilmiştir (28). Bununla birlikte kadınlarda 2-3 kat daha sık görülmektedir. Ayrıca hastalık prevalansı 70 yaş ve üzeri kadınlarda %5’e kadar yükselmektedir (29). Hastaların birinci derece

yakınlarında hastalığa yakalanma riskinin normal popülasyona göre 2 ya da 10 kat arttığı bildirilmiştir (30).

2.1.3 ETİYOLOJİ

Uzun yıllardan beri yapılan yoğun araştırmalara rağmen RA etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Genetik ve genetik olmayan etmenlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir etiyoloji söz konusudur. Genetik, immünolojik disregülasyon, cinsiyet, hormonal faktörler, sigara, enfeksiyonlar, travma ve stresin etiyolojide rol oynadığı bilinmektedir (31).

2.1.3.1 Genetik Faktörler

Romatoid artrit gelişiminde genler kadar, genler arası ilişki ve çevresel faktörlerin etkileşimi büyük rol oynar (32). Genetik risk faktörlerinin RA'ya katkısı yaklaşık % 60 civarındadır (31). İkizler ve kardeş olanlar üzerinde yapılan araştırmalarda RA gelişiminde genetik yatkınlığın önemi ortaya konmuştur. Romatoid artritli kişilerin kardeşlerinde, diğer insanlara oranla 2-4 kat daha sık hastalık gelişme riski bulunmaktadır. Monozigotik ikiz kardeş çalışmalarında, RA duyarlılığında genetik faktörlerin önemi gösterilmiştir. Monozigotik ikizler, RA gelişimi açısından, dizigotik ikizlere göre daha yüksek bir riske sahiptir (33). Genetik yatkınlık, hem hastalığın oluşumunda, hem de hastalık şiddetinde önemli bir rol oynamaktadır. Hastalıkla ilişkili genetik mekanizmaların 6. kromozomda bulunan Human Lökosit Antijen (HLA) genleri ya da diğer adıyla Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) ile ilişkili olduğu ve bir genetik bozukluktan ziyade birçok genetik faktörün RA'yı etkilediği düşünülmektedir. Özellikle RA ile HLA-DR4 arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Normal popülasyonda %25 oranında HLA-DR4 pozitif bulunurken, RA'lı hastalarda bu oran %60-70 civarında saptanmıştır. HLA-DR'nin beta zincirinin değişken bölgesindeki 70-74 aminoasit diziliminin "glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin" biçiminde olmasına "Ortak Epitop" denir. Ortak Epitop varlığı hem hastalığın riskini arttırmaktadır, hem de hastalığın ağır seyri ile ilişkilidir. HLA dışındaki genetik polimorfizmlerin de RA açısından risk oluşturduğu bilinmektedir. Bu

konu ile alakalı bazı genler de keşfedilmiştir. Örneğin; hücre içi protein tirozin fosfatazin (N22, PTPN22) fonksiyonel farklı tipi olan ve sonradan keşfedilmiş R620W genini heterozigot veya homozigot taşıyanlarda RA gelişme riski sırasıyla 2 kat ve 4 kat artmaktadır (5,34).

Tumor Nekrozis Faktor (TNF) genleri, kodlanmış proteinlerin hastalık patogeneziindeki rolü sebebiyle önemlidir. Kromozom 9q32 üzerinde yer alan, TNF süper aile üyesi 15 (TNFSF15) tarafından kodlanan TNF benzeri ligand 1A'nın (TL1A), hücre proliferasyonu ve aktivasyonunun yanı sıra T yardımcı hücrelerin farklılaşması üzerinde pleiotropik etkilere neden olduğu bilinmektedir (35). Tumor Nekrozis Faktor reseptörü ile ilişkili faktörler (TRAF) hücre içi yolların sinyal yolağında TNF reseptörü ailesi için adaptör proteinler olarak betimlenmiştir. TRAF ailesi içinde, TNF reseptörü ile ilişkili faktör 6 (TRAF6) ile NF-KB aktivasyonunun indüklendiği ve bunun kıkırdak ve kemik harabiyetinde, sinoviyal enflamasyonda rol alan çeşitli inflamatuvar araçların transkripsiyonu ve salgılanmasıyla sonuçlandığı bulunmuştur. Ek olarak, TRAF6, RA hastalarında düşük kemik mineral yoğunluğu (BMD) ile de ilişkilendirilmiştir (9).

Sitokinler ve büyüme faktörlerinin yanı sıra, kemokinler de RA'nın inflamatuvar sürecinde önemli bir rol oynamaktadır ve kemokin kodlayan genlerin SNP'si (Single-Nucleotide Polymorphism) RA'da ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Örneğin, mitojenik sinyaller altında sekrete edilen ve farklı bağışıklık hücreleri için bir kemo-atraktan faktör olarak işlev gören kemokin C-C motif ligandı 4 (CCL4) geninin SNP analizi, rs1719153 üzerindeki nükleotid T'nin azaltılmış CCL4 gen ekspresyonu ile ilişkili olduğunu ve bunun sonucunda RA gelişimi için azalmış risk olduğunu göstermiştir (9). C-C kemokin reseptörü tip 6 (CCL6) varyantları, Anti-CCP pozitif RA hastalarında güçlü bir ilişki içerisinde saptanmış, ancak Anti-CCP negatif RA hastalarında bu durum gösterilmemiştir (36).

Dickkopf-1 (Dkk-1) risk allelleri taşıyan RA hastalarında daha yüksek serum fonksiyonel Dkk-1 seviyelerinde eklem yıkımının daha progresif olduğu

görülmüştür. Sonuç olarak HLA ve diğer gen bölgelerinin RA ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir, fakat hiçbir hastalığa yatkınlığı izole olarak açıklayamaz (37).

2.1.3.2 Çevresel Faktörler

2.1.3.2.1 Enfeksiyonlar

RA oluşumunda enfeksiyöz ajanların rolü olduğu bilinmektedir ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Spesifik olmayan bakteriyel ürünler ve virüsler otoimmün yanıtın aktivasyonuna neden olarak genetik olarak duyarlı bir konakçıda RA gelişimine sebep olabilir. Bazı enfeksiyöz ajanlar etiyolojide suçlansa da vakaların önemli bir kısmını açıklayabilecek epidemiyolojik bir kanıt yoktur (38,39).

Romatoid artrit enfeksiyöz ajanların rolü ile ilgili öne sürülen bazı görüşler; mikrobiyal yapıların sinoviyumda birikip kronik inflamatuvar bir yanıtı neden olması, mikroorganizmaya karşı oluşan inflamatuvar yanıtın doku bütünlüğünü bozarak antijenik peptidleri açığa çıkartması (ısı şok proteinleri ve tip II kollajen), mikroorganizmaya karşı üretilmiş çeşitli antikorların çapraz reaksiyon göstererek antijenik benzerlik taşıdığı eklem dokusuna zarar vermesidir (40).

RA etiyolojisinde suçlanan bakteriler arasında Porphyromonas gingivalis, Proteus mirabilis ve Mycoplasma türleri bulunmaktadır. Birçok çalışma RA gelişimiyle periodontitis arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır. Bu ortamda Porphyromonas Gingivalis (P. Gingivalis) enfeksiyonu özel bir öneme sahiptir ve periodontitis ile sitrülasyon arasındaki bağlantıyı temsil eder. P. gingivalis, yapısal olarak peptidin arjinin deaminaz enzimiyle donatılmış yegane bakteridir (41). İnsan T-lenfotropik Virüsü (HTLV-1), Hepatit B-C, Sitomegalovirus,

Epstein-Barr virüs (EBV), Rubella ve Parvovirus B19 gibi bazı viral ajanlar ve bunların ürünlerinin RA'ya neden olabileceği de iddia edilmiştir (42).

2.1.3.2.2 Cinsiyet ve Hormonal Faktörler

Romatoid artrit, erkeklere oranla kadınlarda 2-4 kat daha yaygındır. Hastalığın kadın-erkek cinsiyet oranı hastalarda 50 yaşın altında 4:1 iken, 50 yaşın üstünde 2:1 şeklindedir (43). Postmenapozal dönemde cinsiyet farklılığı azalmakta, hastalık bulguları gebelikte azalmakta, doğumu takiben ise tekrar alevlenmektedir, bu durum patogeneizde hormonal faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (44). RA'lı gebe hastalarda birinci veya ikinci trimesterde başlayan bir düzelme olur, fakat bunların %90'ında doğumdan haftalar veya aylar sonra romatoid faktör (RF) titreleri yükselmekte ve bununla birlikte hastalık tekrar alevlenmektedir (45). Östrojen immunstimulan, androjenler ise immunsupresor etki göstermektedir. RA'da androjen düzeyinin düşük olması da patogeneizde bu hipotezi destekliyor gibi görünmektedir (46).

2.1.3.2.3 Sigara

Sigara kullanımı, RA gelişimindeki en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu ilişki en belirgin olarak seropozitif hastalar ve ağır içiciler arasında görülmektedir (47,48). Toplum tabanlı bir çalışmada sigara bırakıldığında RA hastalık riskinin azaldığı tespit edilmiştir (47). Sigara içenlerde proteinlerin sitrulinizasyonunun arttığı saptanmıştır (49). Gen ve çevre etkileşimleri araştırıldığında da HLA-DRB1/Ortak Epitop ile sigara dumanına maruziyet arasında bir ilişki göze çarpmaktadır (50).

2.1.3.2.4 Diyet, Obezite, Sedanter Yaşam ve Alkol

Obezite, Romatoid artrit için bir risk faktörü olarak halen tartışmalıdır, ancak çalışmaların çoğu kadınlarda RA gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (51). Obezitenin RA gelişimine etkisi erkeklerde daha az belirgindir (52). RA patogenezinde leptin ve adiponektin seviyelerindeki artış, etkin bulunmuştur. Leptin hormonu inflamasyon sürecine dahil olurken, adiponektin kemik erozyonunu arttırarak etki göstermektedir (9).

Gıda takviyeleri ile diyet son yıllarda, farklı patolojik olaylardaki koruyucu yönleri sebebi ile inceleme konusu olmuşlardır. En sağlıklı diyetlerden biri olan akdeniz tipi diyet, bağırsak mikrobiyomuna etki eder ve immün sistemi indirek olarak regüle eder. Akdeniz tipi beslenme, retinol, C vitamini ve omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri gibi antioksidanların alımıyla RA'da yararlı etkilere neden oluyor gibi gözükmemektedir. Meyve ve sebze alımı, balık, kepekli tahıllar, düşük oranda et ile tatlı tüketiminin inflamasyonu geriletmediği gerçekleştirilen araştırmalarda tespit edilmiştir (53). Şeker içeren sıvıların da, insülin rezistansı, obezite ve inflamasyonu uyararak RA patogenezinin katkı sağladığı iddia edilmektedir (54).

Düşük veya orta seviyede alkol alımının, RA riskinde azalmaya sebep olduğu öne sürülmüştür. Bu hipoteze dayandırılarak gerçekleştirilen ileri çalışmalar, alkolün insanlar ve hayvanlarda immün cevabı regüle ettiğini ve inflamasyona neden olan sitokinlerin yapımını azalttığını tespit etmiştir (55).

Kemik yapı gelişimi açısından, D vitamini büyük önem arzetmektedir. Bununla birlikte, D vitamini reseptörleri aracılığı ile doğal ve kazanılmış immün sistemindeki hücreleri regüle ederek inflamasyonu baskılayıcı özellikler gösterir. RA'lı hastalarda bu vitaminin noksanlığı tespit edilmiştir. Araştırmalarda D vitamini, poliartiküler inflamatuvar artritli kişilerde hastalığın aktivitesiyle ilişkili tespit edilmiştir. D vitamini reseptörlerinin, sağlıklı kişilerin sinoviyal hücrelerinde bulunmazken, romatoid artrit hastalarının sinoviyal dokularındaki makrofajlarda, kondrositlerde ve sinoviositlerde bulundukları görülmüştür (56).

Romatoid artritli birçok hasta fiziksel aktiviteden uzak durur. RA hastalarında, hareket etmeden geçirilen uzun vakitler kaslarda atrofiye ve dolayısıyla fiziksel aktivitede azalma ile beraber inflamasyonda artışa sebep olur. Bu da RA'da hastalık aktivitesinde artış ile sonuçlanır (57).

2.1.3.2.5 Sosyoekonomik Durum

RA ile sosyoekonomik durum ilişkisi hakkındaki bilgiler çok farklılık göstermektedir. Kötü sosyoekonomik koşulların, daha kötü hastalık sonuçlarına sebep olduğunu gösteren pekçok araştırma olmasına rağmen, hastalık yatkınlığı

üstüne olan etkisini inceleyen araştırmalar ise yetersizdir (58). Bir araştırmada üniversite mezunu olan ve olmayan kişiler karşılaştırılmış ve üniversite mezunu olan kişilerde, üniversite mezunu olmayanlara göre hastalık riskinin % 40 daha az olduğu tespit edilmiştir (59). Asbest ve silikaya maruz kalınan, bazı organik kimyasal çözücülerin kullanıldığı işlerde hastalık riskinde artış olduğunu belirten çalışmalar da vardır (60).

2.1.3.2.6 Uyku

Otoimmünitenin ve self toleransın bozulmasının altında yatan potansiyel mekanizmalardan biri, zayıf uyku kalitesinden kaynaklanan bozulmuş T düzenleyici hücre işlevidir. Baskılayıcı aktivite, geceleri maksimum iken sabahları minimum olacak şekilde bir sirkadiyen ritmi takip etmektedir. Sirkadiyen ritmin bozulmasının; T düzenleyici hücre fonksiyonunda bozukluğa, inflamatuvar sitokinlerin salınımına sebep olabileceği üzerinde durulmaktadır (61). Romatoid artritte yorgunluk ve ağrıyla birlikte, uyku problemleri RA hastalarının %50-70'ini ilgilendiren ciddi bir neden olarak belirtilmiştir. Romatoid artritte uyku, ağrıdan etkilenebilir; ağrı ve yorgunluğun artmasına sebep olabilir. Bununla beraber uykunun kalitesi, inflamasyon şiddeti ve depresif durumla da alakalıdır. Yorgunluk, ağrı, hassas/şiş eklem sayısı, enflamatuvar belirteçler ve genel hastalık aktivitesi gibi hastalıkla ilgili çeşitli parametreler uyku bozukluğuna katkı sunar. Uykunun bu değişkenlerle ilişkisi iki yönlüdür (62).

2.1.4 PATOGENEZ

RA'daki inflamasyon mekanizması, bağışıklık sistemin selftoleransının bozulmasıdır. Humoral ve hücrel immünite bu süreçte birlikte rol oynarlar. RA'nın başlangıç ve devamında monosit/makrofajların stimülasyonuna ek olarak CD4 (+) T ve B lenfositleri de patogeneze müdahil olur (25).

RA patogenezinde antijeni tespit eden ve inflamatuvar sitokinleri salgılayan hücreler CD4(+) T hücreleridir. Ancak Th2 hücrelerinin koruyucu fonksiyonları

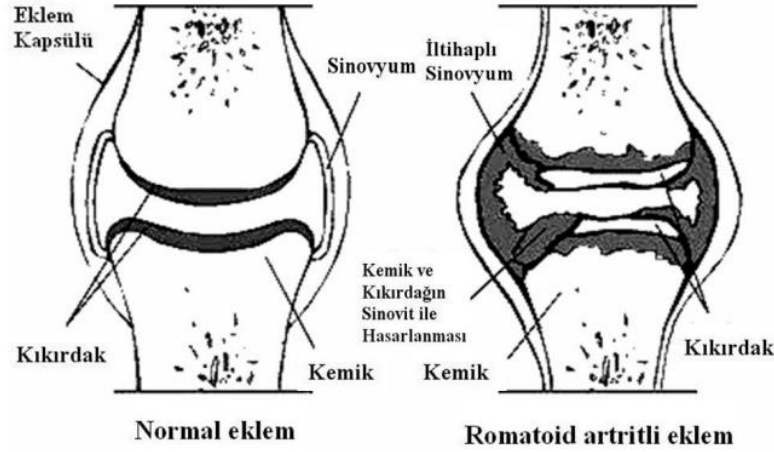
yetersiz kalmaktadır. RA'nın aktif dönemlerinde sinovyum içerisinde CD4(+) / CD8(+) T hücrelerinin birbirine oranları 4/1-14/1 şeklindedir. B hücresi, plazma hücresine evrilerek otoantikörleri meydana getirir. Bunlar tarafından oluşturulan Anti-CCP ve RF, tanı koymaya yardımcı olan önemli otoantikörlerdir. Aynı zamanda T hücreleri uyaran antijeni sunan hücrelerdir ve patojenik yanıtı tetiklerler. Bu noktada büyük role sahip T hücre kostimulatörü olan sitokin interlekin-6 (IL-6)'dır (63,64).

RA'da immün aktivasyonun ana hedefi sinovyumdur (65). Nötrofil hücreleri romatoid sinovyumda çok az bulunur ancak sinovyal sıvıda fazla miktardadırlar ve hastalığın aktif döneminde serbest oksijen radikali salgılamaktadırlar. RA'nın başlangıç döneminde, sinovyal makrofajlar antijen sunan hücre olarak görev alırlar ve öteki inflamasyon hücrelerini uyarırlar. Makrofajlar aynı zamanda, matriks yıkım enzimlerinin salınımını uyarır ve angiogenezisde görev alırlar. Sinovyal fibroblastlar, son zamanlarda RA'nın patogenezinde önemli derecede etkin rol aldıkları anlaşılan bir diğer hücre grubudur. Bu hücreler, sinovyal makrofajların stimülasyon ve farklılaşması üzerinde etkin şekilde görev alırlar (63,64).

RA'da, IL-1 ile Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) önde gelen pro-inflamatuvar sitokinlerdir. Bunların salınımı kıkırdak ve kemik yapıda pekçok olumsuz etkilere neden olur. Sıklıkla lokal etki gösteren inflamatuvar sitokinler, kronik hastalık anemisi, akut faz reaktanlarının stimülasyonu, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bazı durumlarda sistemik etki gösterebilirler (66,67).

RA'da meydana gelen tüm bu olaylar silsilesi klinik ve patolojik bulgulara yol açmaktadır. RA'da, inflamatuvar hücrelerin göçü sebebi ile, normal durumda kısmen az olan sinovyal subintimal tabakadaki hücre sayısı artış gösterir. Angiogenezis ve ilerleyen süreçte sinovyal membranda ödem oluşur. Sinoviyumda hiperplazi gelişimi beraberinde dokuda beslenme bozukluğu ve iskemi getirir. Bunun sonucunda katabolik, lokal invazif bir doku meydana gelir. Bu meydana gelen hiperplastik granülasyon dokusu "pannus" adını alır. Pannus, kıkırdak, tendon kılıfları ve subkondral kemiğe zarar veren bir granülasyon dokusudur.

Pannusun, lokal yıkım ürünleri (prostaglandinler, matriks metalloproteinazlar) ve sitokinleri salgılatarak kıkırdak ve kemik erozyonlarına sebep olabildiğine inanılır. Fibroblast ve osteoklast uyarımı bu yıkımda başlıca rol alırlar. Neticede eklemlerde ilk olarak fibröz, devamında ise osseöz bir ankiloz oluşur (63,68).



Şekil 1. Romatoid Artrit Patogenezi (69)

2.1.5 KLİNİK BULGULAR

RA karakteristik olarak simetrik bir poliartrittir. Eklem ile periartiküler bulgular, eklem sertliği, palpasyonla hassasiyet, sabah tutukluğu ve tutulan eklemlerde ciddi hareket bozukluğu ile seyreder. RA pulmoner, kardiyovasküler, sinir sistemi ve retiküloendotelyal sistemleri etkileyebilir. RA'nın klinik prezentasyonu değişkendir, ancak küçük eklemlerin simetrik şişmesi ile sinsi bir ağrı başlangıcı en sık görülen bulgudur. Sabah tutukluğu, ağrı öncesinde de oluşabilir. Sabah tutukluğu, uyku sırasında ödemin inflame dokuda birikimiyle meydana gelir. RA'da sabah tutukluğu sıklıkla en az 30-45 dakikadır (70). RA hastaların ortalama %50'sinde haftalar ve aylar içerisinde yavaş ve sinsi bir şekilde başlar. Bazı hastalarda halsizlik, yorgunluk ya da muskuloskeletal ağrılar gibi nonspesifik semptomlar daha önce başlayabilir. Eklem tutulumu daha geç görülebilir. Hastalarda öncelikle asimetrik tutulum izlenmekle beraber hastalık ilerledikçe simetrik tutulum ön plana çıkar. Hastaların yaklaşık %10-25'lik kısmında akut bir şekilde başlar. Semptomlar çok kısa süre içerisinde maksimum

düzeye varır. Sistemik başlangıçlı tutulum sıklıkla orta yaş erkeklerde gözüken tipidir. Bulgular genellikle eklem dışıdır ve ateş, halsizlik, kilo kaybı, anemi, kas ağrıları, deri döküntüleri, perikardit, plörezi ile organomegali görülür. Palindromik başlangıç ise, radyolojik hasara neden olmayan ve tekrarlayan oligoartrit atakları ile karakterize şeklidir (71).

2.1.5.1 Eklem Tutulumu

Sinoviyal eklemlerin tamamını etkileyebilen bir hastalık olan RA sıklıkla ilk olarak proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal (MKF) ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde kendini gösterir. Hastalığın devamında dirsek, el bileği, kalça, diz ile ayak bileği etkilenir. Nadir olarak da temporomandibüler, krikoaritenoid ve sternoklaviküler eklem tutulumu görülebilir. Servikal bölge (özellikle C1-C2 eklemi) haricinde omurganın etkilenimi pek olmaz (72). Sakroiliak eklem, torakolomber bölge ile el distal interfalangeal (DİF) eklemlerinin etkilenmesi RA'da çok çok enderdir (73).

2.1.5.1.1 El ve El Bileği

Romatoid artritli hastaların neredeyse tamamında tutulum olur. El bileği, PİF ile MKF tutulumu sık tespit edilir. Artroz olmadığı sürece DİF eklemi etkilenmez. Hastalığın ileri döneminde MKF eklemlerinde ulnar yöne deviasyon



oluşur.

Şekil 2. Ulnar Deviasyon (74)

PİF ekleminde hiperekstansiyon ile DİF ekleminde fleksiyon sonucu kuğu boynu deformitesi, PİF ekleminde fleksiyon ile DİF ekleminde hiperekstansiyon sonucunda ise düğme iliği deformitesi gelişir. El bileği ekleminde sinoviyal proliferasyon sonucu median sinir tuzaklanarak karpal tünel sendromuna sebep olabilir (75). Tendon sinoviyumla kaplı bir yapı olduğu için, parmakta fleksör etkilenme sonucu tetik parmak, tendonda rüptür ve ekstansör sinovit sebebiyle de el bileği dorsalinde şişlik meydana gelebilir (76). El eklemlerinde oluşan en ağır deformasyon rezorptif artropatidir. Falankslarda ağır rezorbsiyona sebep olan bu durum, parmaklarda kısalma ve deride pililenmeler ile kendini göstermektedir (akordeon parmak) (63).



Şekil 3. Kuğu Boynu ve Düğme İliği Deformitesi (74)

2.1.5.1.2 Dirsek

Dirsek tutulumunda ilk meydana gelen bulgu ekstansiyonda kısıtlılıktır. Olekranonun çıkıntısıyla lateral epikondil arasında sinovit palpasyonu yapılabilir. Hastalığın ciddi seyir gösterdiği durumlarda sıklıkla olekranon bursiti eşlik edebilir ve genelde bilateral olarak görülür(77). Olekranon ve proksimal ulnanın ekstansör yüzü romatoid nodüllerin en çok görüldüğü yerlerdendir (71). Dirsek lateralindeki lezyonlar radial sinirin posterior interosseöz dalına, medialindeki lezyonlar ulnar sinire bası uygulayarak tuzak nöropatisine sebep olabilirler (78).



Şekil 4. Dirsekte Romatoid Nodül (79)

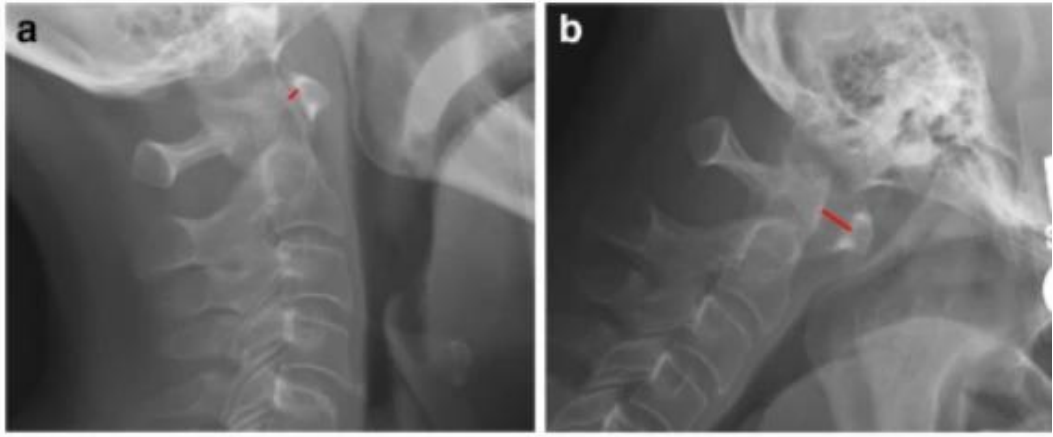
2.1.5.1.3 Omuzlar

RA'lı hastaların 2/3' ünden çoğunda omuz şikayetleri görülmektedir. Genellikle ileri yaşlarda ve RF yüksekliği olan kişilerde daha fazla omuz tutulumu olduğu görülmüştür. RA hastalığı tüm omuz yapılarında tutulumu neden olabilir. Omuz ekleminde sinoviti, eklem efüzyonunu belirleyebilmek, eklem derinde bulunması ve de kapsülünün çok esneyememesi sebebi ile oldukça zordur. Eğer rotator kuf'da tam yırtık meydana gelir ve glenohumoral eklem içindeki sıvı subakromiyal bölüme ilerlerse, eklemden şişlik tespit edilebilir. Ağrılı omuz eklem sinoviti süratle ve agresif olarak müdahale edilmelidir, yoksa kapsül kontraktürü sebebiyle omuz hareket açıklığı kısıtlanır ve donuk omuz meydana gelebilir. Glenohumeral, akromiyoklavikuler eklemlerde, subakromiyal alanda ve daha ender olarak da sternoklaviküler eklem tutulumu görülür. Birçok hastada rotator kuf'da incelme ve daha ender olarak da yırtılma oluşabilir (80).

2.1.5.1.4 Servikal Omurga

RA, servikal bölgede, genellikle C1-C2 eklemlerini etkiler. Bu kısımda, birbirini takip eden olaylar sonucu kronik servikal instabilite oluşabilir. Süreç apofizer eklem destrüksiyonu ile başlar. Oluşan kemik erozyonları, pannus dokusu oluşumu, ligamanlarda gelişen bozulmalar, servikal dizilim bozukluğu ya

da subluksasyona doğru giden süreci meydana getirir (96). Bununla birlikte vertebral son plaklarda mikrofraktür oluşumu, diskal herni ile disk kartilajında dejenerasyon meydana gelebilir. Servikal subluksasyon çok şiddetli olabilir ve kordu etkileyebilir. Parestezi, boyunda ağrı, kuvvetsizlik, mesane ve anüste sfinkter hasarı, trans iskemik atak gibi klinik durumlar meydana gelebilir. Şiddetli tutulum görülenlerde ölümün engellenmesi adına kompleks cerrahi girişimler gerekebilir (81).



Şekil 5. Servikal Subluksasyon (81)

2.1.5.1.5 Torakal, Lomber ve Sakral Omurga

RA'da omurganın torakolomber ve sakral kısımları sıklıkla etkilenmezler. Omurganın tutulum göstergeleri, vertebrada subkondral düzensizlik, intervertebral disk aralığında azalma, skleroz, erozyon ve faset eklemlerde oluşan değişikliklerdir. Bununla birlikte, torakal vertebralarda oluşan destrüktif lezyonun, romatoid nodüle olan benzerliği bazı çalışmalarda belirtilmiştir (82). Ender olarak apofizer eklemlerde meydana gelen sinoviyal kistler spinal korda uzanabilir, nörolojik hasar ve ağrıya yol açabilir (76).

2.1.5.1.6 Kalça Eklemi

Kalça tutulumu erken dönemde ender görülür ancak bulunduğu RA hastalarının $\frac{1}{2}$ ' sinde ciddi engelliliğe yol açabilir. Destrüktif sinovit asetabüler protrüzyona yol açabilir. RA hastalarında kalça ağrısı iliopsoas, iskial ve trokanterik bursa tutulumlarına bağlı oluşabilir. Kalçanın ileri sinoviti ciddi

sakatlığa neden olur ve hasta kalça rotasyonu ile abdüksiyona dayalı günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştiremez ve yürümede zorlanabilir (63,71).



Şekil 6. RA Hastasında Bilateral Asetabular Protrüzyon (83)

2.1.5.1.7 Diz Eklemi

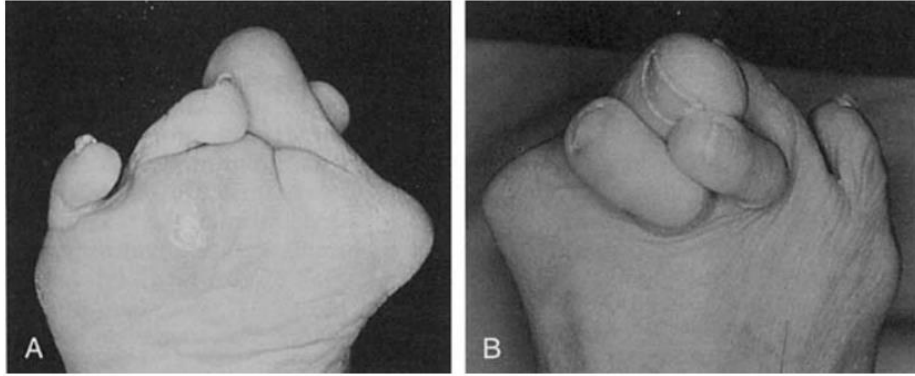
RA hastalarında diz etkilenimi sık rastlanır ve hastalığın erken döneminde ilk etkilenen eklemlerden biri olabilir. RA’da diz etkilendiğinde her iki kompartman da tutulurken, osteoartritte diz etkileniminde sıklıkla yalnız medial kısmın etkilenmesi ayırt edici bir durumdur. Hastalarda ileri dönemde quadricepste atrofi ile eklemden fleksiyon kontraktürü meydana gelebilir (77,84). Dizde sıklıkla oluşabilen diğer bir patoloji ise popliteal bölge muayenesi ile palpe edilebilen Baker kistidir. Bu kist, diz ekleminde efüzyona sebep olan pek çok durumda meydana gelebilir ve kist rüptürü oluşursa bacak bölgesinde şişlik ile kızarıklığa sebebiyet vererek tromboflebitle karışabilmesiyle de dikkat edilmesi gereken bir husustur (85).



Şekil 7. RA Hastasında Her İki Kompartman Tutulumlu Diz Grafisi (86)

2.1.5.1.8 Ayak ve Ayak Bileği

Ayak eklemleri, el eklemleri gibi sık tutulur. Tibiotalar ekleminde, metatarsal ve subtalar eklemler kadar sık tutulum gerçekleşmez. Ayak bileği eklemi stabil olduğundan sıklıkla büyük bir engellilik oluşturmaz. Ayağın ön bölümü, RA hastalarında erken dönemde ve ön planda tutulan bölümlerdendir (63,77). Muayenede MTF eklemi palpe edilmesi ve MTF kavsinin sıkılması ağrı meydana getirir. Metatars başlarının plantar bölgeye sublukse olması nedeniyle PIF eklemlerinde tetik parmak meydana gelir. Eğer PIF eklemler dorsale doğru protrüze olur ise bu kez de çekiç parmak deformitesi oluşur. Halluks valgus deformitesi de sık görülür. Hastalarda ayak ağrılarının sebeplerinden biri de deformitelere bağlı olarak cilt ülserasyonları ve subkutanöz dokularda nasırlaşma oluşmasıdır (63,87).



Şekil 8. RA Hastasında Ayak Tutulumu (88)

2.1.5.1.9 Diğer Eklemler

Temporomandibular eklem, krikaritenoid eklem ve kulağın küçük kemikleri de nadiren etkilenir. Krikaritenoid etkilenmesinin ilk bulgusu konuşurken ya da yutkunurken oluşan dolgunluk hissidir. Sesle ilişkili bir soruna sebep olmamasına rağmen vokal kordların orta kısımda sabit durmasına sebebiyet

vererek inspiratuar stridor ile solunum zorluğuna yol açabilir. Temporomandibüler tutulumunda ise eklem üstünde hassasiyet, ağrı ve dolayısıyla ağız açılmasında yetersizlik oluşur. RA'lı hastalarda kulak içerisindeki kemiklerin erozyon ve kısalmasına bağlı olarak işitme güçlüğü meydana gelebilir (76).

2.1.5.2 Eklem Dışı Bulgular

RA sıklıkla eklemlerin sinovyumunu etkilese de, özellikle şiddetli eklem tutulumu olan hastalarda, eklem dışı organlar ve dokular da etkilenmektedir (89).

2.1.5.2.1 Konstitusyonel Semptomlar

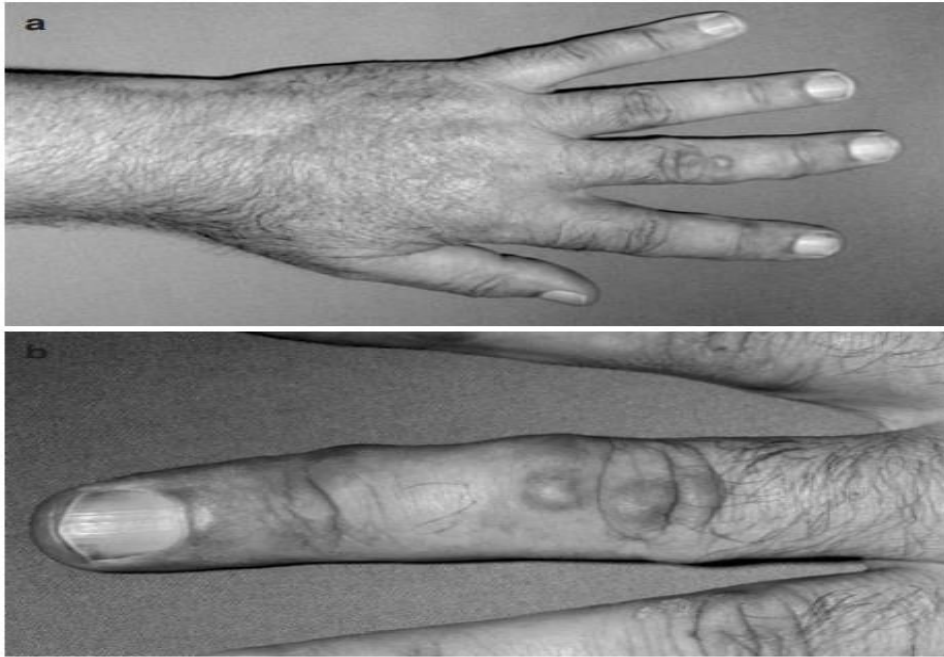
Hastaların yaklaşık üçte birinde eklem bulgularına miyalji, subfebril ateş, yorgunluk, kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlar eşlik edebilir. Bu semptomlar hastalık başlangıcından birkaç ay öncesinde ortaya çıkabilir ve kronik ağrı nedeni ile hastalar, fibromiyalji tanı kriterlerini karşılayabilirler (90). Yorgunluk, ağrı, ateş, depresyon gibi bulguların IL-1b, TNF - α ile IL-6 gibi artmış sitokinlere uzun süreli maruz kalmaya bağlı oluşabileceği bildirilmektedir (91). RA hastalarında depresyon sık görülen bir semptom olup, artan ağrı, yorgunluk ve sakatlıkla ilişkili bulunmuştur (92). Ayrıca depresyon, mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak da bildirilmiştir (93). RA'da yorgunluk sıklıkla multifaktoriyel olup buna ağrı, uyku bozuklukları, bilişsel, duygusal, fiziksel işlev ve sosyal faktörler katkıda bulunabilir (94,95). Yaygın ağrı seronegatif hastalarda daha sık görülmektedir. Bu hastalar fibromiyaljisi olmayan hastalara oranla daha yüksek düzeyde ağrı, yorgunluk, uyku ve duygudurum bozuklukları, nöropatik semptomlar ve daha kötü fiziksel ve bilişsel fonksiyonlara sahiptirler. Bununla birlikte eklem ve sistemik tutulum bu hastalarda daha azdır (96). VKİ, özellikle yaşlı hastalarda, yüksek inflamatuvar belirteçler, eroziv hastalık ve daha şiddetli başlangıçla ilişkili olabilir (97).

2.1.5.2.2 Cilt Tutulumu

Romatoïd nodüller, RA hastalarında en çok görülen eklem dışı bulgudur. Hastaların yaklaşık %20-35'inde tespit edilir (98). Sıklıkla hastalığı şiddetli seyredenlerde ve RF pozitif olanlarda, hastalığın ileri dönemlerinde görülen,

seronegatiflerde ender olarak ortaya çıkan subkutan nodüllerdir. RA'nın ilk yılı içerisinde çıkması çok beklenmez ve erken meydana gelen nodüller ilerleyen dönemde daha ağır eklem dışı tutulumun göstergesi olabilir (77,99). Metotreksat (MTX) tedavisi sırasında paradoksal olarak romatoid nodüller oluşabilir, buna MTX nodülozis olarak adlandırılır. Bu durumda MTX tedavisiyle hastalık aktivitesi azalırken, romatoid nodüller meydana gelebilir ya da artabilir. MTX kesilmesi ile beraber geriler (77,100).

RA'da venöz staz, arteriyel yetmezlik, nötrofilik infiltrasyon ve vaskülitten kaynaklı ülseratif lezyonlar gözükabilmektedir (101). Glukokortikoid sonrası atrofi ve ekimoz, kullanılan ilaçların trombositopenik etkisinden kaynaklı peteşi oluşabilmektedir. Bunların haricinde cilt tutulumu olarak, sweet sendromu, pyoderma gangrenozum, romatoid nötrofilik dermatit, eritem elevatum diutinum, ürtikeryal erupsiyonlar ve raynoud fenomeni görülebilmektedir (89,102,103).



Şekil 9. Elde Romatoid Noduller (104)

2.1.5.2.3 Göz Tutulumu

RA'da en sık tespit edilen göz tutulum şekli keratokonjunktivitis sikkadır. Diğer bazı tutulumlar sklerit, episklerit, keratolizle beraber korneal incelme,

iridosklerit ve korneada opasite oluşumudur. Episklerit ender olur ve sıklıkla hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. Episklerit, görme keskinliğine etki etmez, yalnız ikincil olarak katarakt ya da keratit meydana gelebilir. Daha nadir olan sklerit ise vaskülit ile, eklemden iltihap ve uzun süreli hastalıkla ilişkilidir. Hastalığın kontrol altında olması sklerit ya da episikleritin iyileşmesini sağlamayabilir. Tedavide kullanılan ilaçlar da göze etki edebilir. Steroidler glokom ya da katarakta, antimalaryal ilaçlar ise keratopati ile retinopatiye yol açabilir (76).



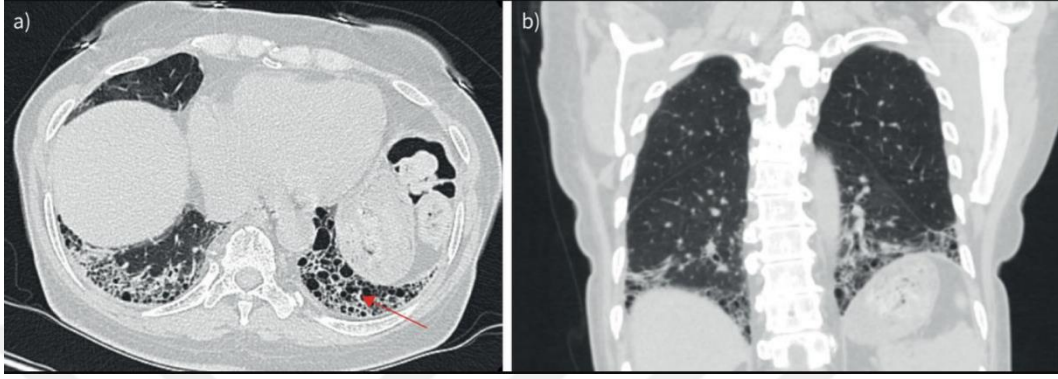
Şekil 10. Keratokonjunktivitis Sicca (105)

2.1.5.2.4 Pulmoner Tutulum

RA'da akciğer tutulumu sık olur ve erkek hastalarda daha fazla görülür. Pulmoner nodüller, plevral efüzyon, pulmoner hipertansiyon, küçük hava yolları hastalığı, interstisyel fibroz gibi çok farklı solunum sistemi hastalıklarına sebep olabilir. Plevral efüzyonu eksüda vafında olup, çok çekirdekli dev hücre görülmesi oldukça spesifik olmasına rağmen, olguların yalnızca %50' sinde görülür (100).

RA'da pulmoner fibrozis ile interstisyel akciğer hastalığı en önemli sorunların başında gelir. Sıklıkla romatoid n d lleri olan, seropozitif ve sigara kullanan hastalarda daha çok tespit edilir. RA'ya bağlı oluşan pulmoner fibrozisin sıkıntısı, tedavi alternatiflerini bariz bir şekilde azaltmasıdır. Bu olgularda MTX,

leflunomid ile anti-TNF ajanların da olduğu pekçok tedavi protokolünün kullanımı zarara neden olabilir (100,106,107). En çok görülen RA ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı tipi klasik usual interstisyel pnömonidir. Genel olarak bu tip kötü prognoz ve steroide kötü cevap ile birlikte (108).



Şekil 11. RA’da İnterstisyel Pnömoni (109)

2.1.5.2.5 Kardiyovasküler Tutulum

RA hastalarında atrial fibrilasyon, koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliği riski normal popülasyona kıyasla artmıştır (89). RA’lı hastalardaki kalp yetmezliğinin seropozitif olanlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (110). Perikard, miyokard ve kapak yapılarında oluşabilen romatoid nodüller sıklıkla semptomatik olup, nadiren de olsa yerleşim yerine göre iletim bloğuna bağlı senkopa, ani kardiyak ölüme sebep olabilirler (111). RA’lı hastalarda klinik ve subklinik olarak periferik vasküler hastalık riski artmış olup, genel popülasyona kıyasla venöz tromboembolizm riskinin 2 ila 3 kat arttığı da bildirilmektedir (110) .

2.1.5.2.6 Nörolojik Tutulum

RA’da sıkışmaya, vaskülit ya da ilaçlara bağlı olarak nöropati meydana gelebilir. Elektromiyelografi uygulamalarında hastalarda periferik nöropatinin, hafif distal simetrik nöropati, tuzak nöropati, tek veya multiple mononöropati ya da ağır distal tutulumlu sensorimotor nöropati şeklinde meydana gelebileceği tespit edilmiştir (84). Bu tutulumlar içerisinde en fazla tespit edilen periferik tuzak nöropatileridir. En sık tutulan sinirler ulnar, median ile posterior tibial sinirdir. Mononörit, sıklıkla RA’ya vaskülit eşlik ettiği zaman görülmektedir.

Atlantoaksiyel subluksasyon varlığında servikal miyelopati görülebilir. Amiloidoz, serebral vaskülit ve nodüllere bağlı olarak felç, konvulsiyon, hemoraji, ensefalopati ile menenjit görülebilir (76).

Glukokortikoidin tedavide yüksek dozda kullanımı psikiyatrik bulgular ve kognitif bozukluklarla, SSZ ile MTX kullanımı ise periferik nöropati ve baş ağrısıyla ilişkili bulunmuştur (112). Romatoid artritli hastalar ayrıca kronik ağrının neden olduğu anksiyete ve depresif bozukluk benzeri psikiyatrik bulgular gösterebilir (113).

2.1.5.2.7 Hematolojik Tutulum

En çok görülen hematolojik bozukluk anemidir. Anemi olguların çok ciddi bir kısmında vardır. Hastalık süre, şiddet ile aktivitesine bağlı olarak görünme sıklığı değişir. Hastalık aktivitesi yüksek, şiddetli seyir gösteren seropozitif eroziv RA olgularında anemi daha fazla ve daha derindir (114). En çok görülen normokrom normositer kronik hastalık anemisidir. RA’da kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişen gastrointestinal sistem kanaması sonucu demir eksikliği anemisi gözükabilir. Medikal tedaviye ikincil kemik iliği supresyonu ve folik asit noksanlığı neticesinde makrositer anemi meydana gelebilir. Hastalığın aktif dönemlerinde ve poliartiküler etkilenimi olan olgularda trombositoz görülebilir. RA hastalarında sitotoksik ve immunsupresif ajanların kullanımı sonucu ya da penisilamin, salazopirin tedavisine bağlı olarak trombositopeni de oluşabilir (76). RA’da lökopeni sık görülmekle birlikte genellikle kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkar. Ancak hastalığın doğal seyrinde gözlenen temel lökopeni şekli Felty sendromudur. Bu sendrom, lökopeni, splenomegali ve RA birlikteliğiyle karakterizedir. Bu hastalarda yüksek düzeyde RF pozitifliği saptanır (115).

2.1.5.2.8 Hepatik Tutulum

Aktif RA seyri esnasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar görülebilir, inflamasyonun kontrol altına alınması ile iyileşmesi beklenir (63). Romatoid artrit ile alakalı karaciğer hastalığı sıklıkla hafif seyreder. Otoimmün hepatitten, temel olarak da asetil salisilik asit, SSZ ve MTX ile ilişkili ilaca bağlı tutulumdan ayırt edilmesi gerekmektedir (116).

2.1.5.2.9 Renal Tutulum

Böbrek tutulumu ender olarak görülmektedir. Olguların çoğunda sebep ilaç toksisitesidir. Özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve siklosporin de dahil olmak üzere RA'da kullanılan ilaçların birçoğu böbrek hastalığına yol açabilir. RA'nın doğrudan böbrek tutulumu olan hastalardaki en sık oluşturduğu patoloji, mesengioproliferatif karakterde olmak üzere glomerülonefrittir. Uzun süren inflamatuvar süreç, AA tipi (sekonder) amiloidoz gelişimine sebep olabilir (117).

2.1.5.2.10 Amiloidoz

RA hastalarının ortalama %5'lik kısmında sekonder amiloidoz saptanmıştır. Amiloidoz sıklıkla, hastalık süresi uzun olan ve uygun tedavi almayan RA hastalarında tespit edilir. En bariz bulgusu proteinüridir. Mutlak tanı için biyopsi yapılmalıdır (63,118).

2.1.5.2.11 Romatoid Vaskülit

Olguların yaklaşık % 2-3'ünde görülen ender bir RA komplikasyonudur. Sıklıkla uzun süreli ve şiddetli seyir gösteren hastalıkta görülür, küçük ve orta boyutta arterleri etkileyebilir (99). Romatoid vaskülitin en sık bulgusu kutanoz vaskulittir. Bununla beraber bütün vücut bölgelerini, özellikle de digital arterleri etkileyerek digital iskemiye yol açabilir. Venöz yetersizlik, ateroskleroz ve enfeksiyonlar romatoid vaskülitte benzer klinik tablo ortaya çıkarabilirler. Romatoid artrit tanısı almış bir olguda ateroskleroz, diyabet, ilaç aşırı duyarlılığı, enfeksiyon ya da malignite gibi başka durumlar ile açıklanamayan vaskülitik belirtiler meydana geldiğinde romatoid vaskülit akla gelmelidir (116).



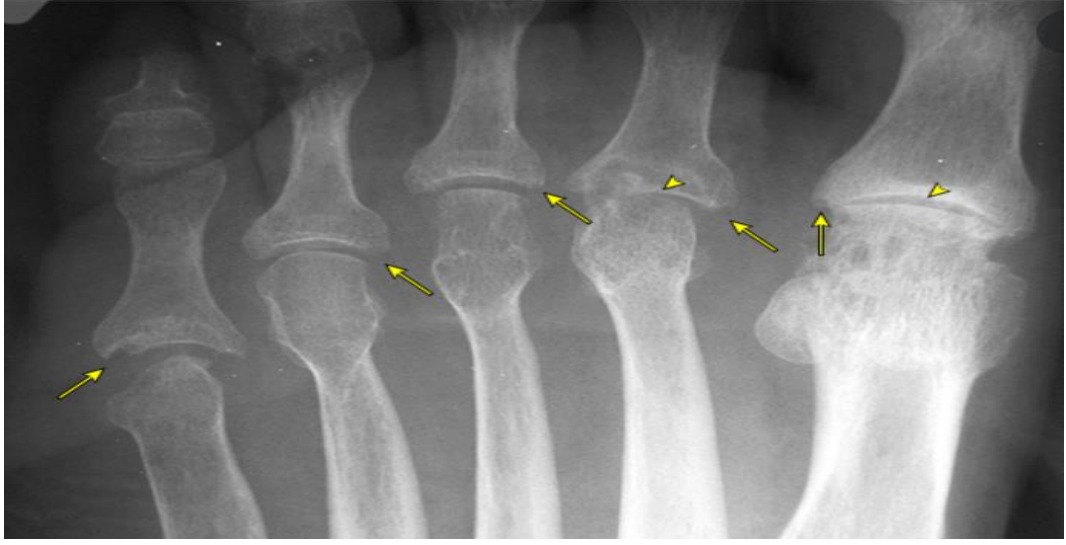
Şekil 12. Kutanöz Vaskülit (119)

2.1.5.2.12 Kas Tutulumu

Kaslarda zayıflık RA'lı hastalarda sıkça görülen bir problemidir. Bunlar arasında en sık sebep eklem inflamasyonuna ve hareketle artan ağrı sebebiyle immobilizasyona bağlı güçsüzlüktür. Ender olarak hastalarda yüksek kas enzimleri ve EMG bulguları ile tipik bir polimiyozit tablosu ortaya çıkabilir. Kas zayıflığı olan RA'lı hastalarda göz önüne alınması gereken diğer bir sebep de steroide bağlı gelişen myopatidir (120).

2.1.5.2.13 Kemik Tutulumu

Periartiküler ve artiküler kemik dokusundaki kayıp, aşırı kemik rezorpsiyonunun neticesidir (121). Hastalığın patogenezinde ana rol oynayan inflamasyon osteoblastogenezi azaltırken, osteoklastogenezi ise arttırmaktadır. Hastalardaki GK kullanımı ve fiziksel aktivitedeki azalma da osteoporoz gelişim riskinde artış yapar (122).



Şekil 13. RA’da Kemik Rezorpsiyonu (123)

2.1.5.2.14 Maligniteler

RA’da genel popülasyona kıyasla hem Hodgkin hem de non-Hodgkin lenfoma oranı artmıştır (124). Romatoid artritli hastalardaki lenfomaların üçte ikisini diffüz büyük B hücreli lenfoma meydana getirmektedir (125).

2.1.6 LABORATUVAR BULGULARI

RA tanısı adına özgün bir laboratuvar testi mevcut değildir. Bununla birlikte RF ve anti-CCP testleri RA tanısı kriterleri arasında bulunmakta ve günlük pratikte kullanılmaktadır (1). RF, insan Immunglobulin G (IgG) molekülünün Fc bölgesi (CH2, CH3 bölümleri)’ne karşı oluşan antikorlardır (126). RF’nin tanısal yararlılığı sınırlıdır, hastalığa özgül değildir (45). RF; RA, sistemik lupus eritematozus, psöriatik artrit, gut, mikst konnektif bağ dokusu hastalığı, skleroderma, juvenil RA, sjogren sendromu, subakut bakteriyel endokardit, enfeksiyöz mononükleaz, AIDS, malarya, tripanosomiazis, flariasis, şistozomiaizis, hepatit, influenza, aşılama, lepra, tüberküloz, sifiliz, brucella, salmonella, lösemi, lenfoma, miyelom, kemoterapi ile radyoterapi sonrasında, karaciğer hastalığı ve sarkoidoz gibi durumlarda da pozitif olabilir (127,128). RF’nin yüksek titrede pozitif olması şiddetli hastalık göstergesidir. Radyolojik

erozyonlar, hastalığın hızlı progresyonu, eklem dışı bulguların ortaya çıkışı gibi hastalığın agresifliği ile ilgili bulgular RF ile yaygın birliktelik gösterebilir (129).

Anti-CCP, sitrülüne olmuş peptitlere / proteinlere karşı gelişen antikorlardır. RF ile benzer duyarlılığa sahip olmakla beraber; RF'ye göre özgüllüğü çok daha yüksektir. Anti-CCP spesifitesi %95-98'dir. Bu özgüllük oranı yüksek titreye sahip RA hastalarında daha da artmaktadır (130). Anti-CCP, ayırıcı ve erken tanıda önemli rolü olan bir antikordur. RF ve Anti-CCP, semptomların başlamasından yıllarca önce, çok erken evrede saptanabilir (63,131). Anti-CCP ve takiben RF, RA şüphesi olan hastalarda en yakın ilişkili otoantikör testleridir (132).

CRP, pratikte en çok istemi yapılan akut faz proteindir. İnsan plazmasında eser miktarlarda vardır. C-reaktif protein ismini Pnömonokokların "capsul" antijenine bağlanmasından almıştır. Normal serumda 0.5 ng/dl oranında bulunur. İnflamasyon başladıktan 6 saat içerisinde serum seviyesinde artış gözlenir. Yarı ömrü çok kısadır, bu yüzden inflamasyon sona erince hızlıca normale döner (76). Hastalık aktivitesini gösteren en iyi belirteçtir ek olarak, CRP'nin devamlı yüksek seyretmesi eklem destrüksiyonu ve hastalık erozyonu ile bağlantılıdır ve daha agresif tedavi uygulanması açısından da klinisyenleri uyarıcı olmalıdır (133). CRP'nin üstünlükleri, hastanın yaşı ve cinsiyetinden bağımsız olması, serum protein düzeyleri ve eritrosit sayısından etkilenmemesidir (134,135).

ESH, akut faz protein artışı ile inflamasyon şiddetini indirek bir şekilde belirten bir tetkiktir. Kabaca bir hesaplama kadınlar da yaşa on eklenip yarısının alınmasıyla, erkeklerde ise direk yaşı n yarısının alınması sonucu bulunan ESH değeri normal olarak değerlendirilir (130). CRP'ye kıyasla geç artış gösterir ve geç normale döner. Cinsiyet, yaş, gebelik, eritrosit sayısı, tokluk gibi bazı durumlardan etkilenir. Buna rağmen ESH'nin hastalık aktivitesi değişimine olan duyarlılığı gayet iyidir (76).

Genellikle trombositoz ve anemi seviyesi, hastalık aktivitesi ile korele seyretmektedir. Kullanılan ilaç yan etkisi veya felty sendromu olan olgularda trombositopeni görülebilir. Beyaz kan hücreleri sıklıkla normal düzeydedir,

alevlenme ve steroid kullanımı durumunda lökositöz olabilir (135,136). Hastada %5 ya da üzerinde eozinofili olduğunda perikardit, vaskulit, plörit ve pulmoner fibrozis tespit ihtimali yüksektir. Eozinofili özellikle vaskülit için belirleyici nitelikte bir testtir (63).

Romatoid artritte sinovial sıvı analizi uygulandığında protein içeriği artmış, vizkozitesi azalmış ve inflamatuvar karakterde olduğu gözükmemektedir. Sıvıda lökosit sayısı yaklaşık 5.000-50.000/mcL arasındadır. Nötrofil hakimiyeti mevcuttur (137).

2.1.7 GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

RA'nın erken döneminde radyolojik görüntülemenin sıklıkla tanısal değeri yoktur. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte radyolojik bulgular belirginleşse de, bulguların hiçbirisi RA açısından patognomonik değildir. RA'da direk grafide en sık görülen bulgular; periartiküler yumuşak doku şişliği, jukstaartiküler ya da periartiküler osteoporoz, subkondral kemik erozyonu, eklem aralığının daralması, subkondral kist ve subluksasyondur. Bu bulguların tamamı aynı anda görülmeyebilir (138).

Ultrasonografi, inflamasyonun derecesini ve inflamasyonlu doku hacmini tahmin etmek adına kullanılan hassas, alternatif bir görüntüleme tekniğidir. Ultrasonografi, hastalık seyrinin erken dönemlerinde etkilenebilecek olan PIF, MKF, MTF eklemleri incelemek için de kullanılabilir (139).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kemik erozyonları, eklem efüzyonları ve sinovitleri saptamada radyografiden çok daha hassas bir görüntülemedir. MRG kullanımı ile hipertrofik sinovyal doku miktarını tanımlamak ve tahmin etmek de mümkün olmaktadır. MRG ile gösterilen sinovyal proliferasyon, ilerde kemik erozyonlarının gelişimi ile ilişkili olabilmektedir (140).



Şekil 14. RA El Tululumu (141)

2.1.8 RA TANI VE SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ

RA klinik neticeleri ve prognoz bakımından oldukça heterojen bir hastalıktır. Hastaların bazılarında hafif yeti yitimi meydana gelirken, bazılarında ise şiddetli ve birkaç sene içerisinde eklem hasarı oluşturabilecek şekilde seyir gösterebilir (63). Romatoid artrit tanısı koymada tek başına yeterli bir test mevcut değildir. 1987 senesinde American College of Rheumatology (ACR) tarafından sınıflandırma kriterleri yayımlanmıştır (1).

Tablo 1: 1987 ACR RA Sınıflama Kriterleri

1. Sabah tutukluğu > 1 saat
2. Minimum üç eklemdede artrit
3. MKF, PIF ya da el bileği ekleminde artrit
4. Simetrik seyirli artrit
5. Romatoid nodül varlığı
6. Romatoid Faktör pozitifliği
7. Radyolojik erozyon ve / veya periartiküler osteopeni (ön-arka bilek ve el grafisinde)
RA tanısı koymak için en az 4 madde olmalı ve de ilk 4 madde en az 6 hafta boyunca devam etmelidir.

Bu kriterler bariz RA hastalarını ayırabilirken, erken tanı tedaviden yarar sağlayabilecek hastaları tanımlamadaki yetersizliği nedeniyle dezavantaj oluşturur. Çünkü kriterler içerisinde geçen radyolojik bulgular ve romtoid nodul, erken evre RA hastalarında bulunmamaktadır. Hastalar kriterleri karşılayabildiğinde radyolojik eklem hasarları oluşmuş ve tedavide hedeflenen noktaya ulaşılmasında önemli bir engel meydana gelmiş olacaktır. Ayrıca bu kriterlerin geliştirildiği dönem içerisinde otoantikör olarak anti-CCP keşfedilmemişti (1,142).

Bu kriterlerin uzun süre kabul görüp, kullanılmasına rağmen erken tanıdaki yetersizliği nedeniyle 2010 ACR ve EULAR (European League Against Rheumatism) ortak çalışması ile 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Bu sınıflama kriterlerinde daha önceden tanımlanmış olan 1987 ACR kriterlerine kıyasla daha erken dönemde hastalığı tanımlayacak özelliklere odaklanılmıştır (1).

Tablo 2: ACR/EULAR 2010 Sınıflandırma Kriterleri

Hedef kişiler (kimleri test etmeli?): - En az bir eklemde kesin klinik olarak sinoviti (şişliği) olanlar * - Saptanmış sinoviti başka bir hastalık ile açıklanamayanlar		
RA sınıflandırma kriteri: - A'dan D'ye tüm kategorilere karşılık gelen puanlar toplanır $\geq 6/10$ RA olarak sınıflandırılır**		
A. Eklem tutulumu***	1 büyük eklem	0 puan
	2-10 büyük eklem	1 puan
	1-3 küçük eklem (birlikte büyük eklem tutulumu olabilir ya da olmayabilir)	2 puan
	4-10 küçük eklem (birlikte büyük eklem tutulumu olabilir ya da olmayabilir)	3 puan
	>10 eklem (en az bir küçük eklem)	5 puan
B. Seroloji (sınıflandırma için minimum bir test sonucu gereklidir)	Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA	2 puan ****
	Yüksek pozitif RF veya yüksek	3 puan

	pozitif ACPA	
C. Akut faz reaktanları (sınıflandırma için en az bir test sonucu gereklidir)	Normal CRP ile normal ESR Anormal CRP veya anormal ESR	0 puan 1 puan
D. Semptomların süresi	<6 hafta ≥6 hafta	0 puan 1 puan

* Bu kriterlerin ana hedefi yeni başlangıçlı olgulardır. Ama RA için spesifik eroziv değişiklikleri olan, uzun süreli hastalığı olanlardan retrospektif verilere göre 2010 kriterlerini karşılayanlar da RA olarak sınıflandırılmalıdır.

** Puanı <6/10 olan hastalar RA olarak sınıflandırılmaz fakat zaman içerisinde tekrar değerlendirilmelidir ve kriterleri karşılar hale gelebilirler.

*** Küçük eklem tutulumuna 1. MTF, DIF ile 1. KMK eklemler dahil edilmemiştir. Küçük eklemler: PİF, MKF, başparmak İF eklemleri, el bileği ile 2.-5. MTF eklemler. Büyük eklemler: diz, kalça, dirsek, omuz ve ayak bileği eklemleridir.

**** Düşük pozitiflik; normal değer üst sınırının üç katından fazla olmayan otoantikör düzeylerini belirtmektedir. Yüksek pozitif değerler ise; normalin üst sınırının üç katından fazla olan düzeyleri belirtir. Eğer yalnızca RF pozitif ya da negatif şekilde rapor ediliyor ise, pozitif değer düşük pozitif sonuç olarak puanlanır.

2.1.9 HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

RA'da hastalığın aktivite durumu, nedeni net bilinmeyen bir tetikleyici etken neticesiyle ortaya çıkan inflamatuvar ve immunolojik reaksiyonlar zinciri ile karakterize kompleks bir durumdur. Hastalığın aktivitesi, hastalık hasarı ile şiddetinden ayrılmalıdır. Aktivite değişiklik gösterebilmesine rağmen hastalığın yarattığı hasar kalıcıdır ve sıklıkla giderek kötüleşme eğilimindedir. Hastalık şiddetiyse sıklıkla hastalık süreci ve de çok yönlü neticeleri ile ilişkilidir.

Hastalığın şiddeti belirlenirken aktivite ile birlikte, fonksiyonel durum, hastalık hasarı ve ileriki süreçte meydana gelebilecek neticeler de göz önüne alınır (143).

2.1.9.1 Disease Activity Score (DAS-28)

DAS-28, 28 eklemdeki şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, CRP ve ESH gibi parametreler kullanılarak hastalık aktivitesi değerlendirilen ve sık uygulanan bir skora yöntemidir. DAS-28 hesaplanırken omuzlar, dirsekler, ellerin MKP, PIP eklemleri, el bilekleri ile dizler hesaba katılır (144).

DAS-28'in yorumu; DAS-28 $<2,6$ ise ACR kriterlerine göre hastalık remisyonda demektir. DAS-28 $\leq 3,2$: hafif ya da düşük; $3,2 < \text{DAS-28} \leq 5,1$: orta düzeyde aktivite, DAS-28 $> 5,1$ yüksek düzey aktivite biçiminde değerlendirilir (143).

2.1.9.2 Simplified Disease Activity Index (SDAI)

Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI) hem klinik çalışmalarda hem de klinik uygulamalarda kullanım için onaylanmış, DMARD tedavisini değiştirme kararlarını öngörmeye en yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olan ve ayrıca sonografik sonuçlarla en iyi korelasyon gösteren bir indekstir. SDAI hesaplanırken hassas ve şiş eklem (28 eklem), hasta genel değerlendirilme (0-10 ölçek), hekim genel değerlendirmesi ve CRP düzeyi (mg/dl) kullanılır (145).

2.1.9.3 Clinical Disease Activity Index (CDAI)

Klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI) hesaplanırken akut faz reaktanlarının ölçümü gerekmez. İndeks, diğer hastalık aktivite skorları ve yanıt kriterlerinin yanı sıra eklem hasarının ve fonksiyonel bozukluğun ilerlemesi ile de iyi korelasyon gösterir. Remisyon için kabul edilen sınır noktası 2,8'dir. CDAI'nın avantajı, tamamen klinik kriterlere dayalı olarak acil tedavi kararlarını kolaylaştırması ve RA'daki ana hedef durumunda olan eklemlerin değerlendirilmesini içermesidir. Bu özellik, akut faz reaktanlarının ölçümünde laboratuvaradan laboratuvara değişebilecek olan olası hataları ortadan kaldırdığı için klinik araştırmalarda ve uygulamalarda yararlıdır (145).

2.1.9.4 Vizüel Analog Skala (VAS)

Hastalık aktivasyonunu VAS kullanarak değerlendirme, aktivite takibinde fayda sağlamaktadır. Bu ölçek yardımıyla hasta ağrı düzeyine 0-10 arasında bir skor verir ve skalada işaretler (“0: ağrı yok- 10: dayanılmaz ağrı”) (146).

Tablo 3: CDAI- SDAI- DAS 28 Romatoid Artrit Remisyon Kriterleri

	Komponentleri	Remisyon	Düşük HA	Orta HA	Yüksek HA
CDAI	Hasta global Hekim global Şiş eklem Hassas eklem	≤ 2.8	$>2.8- \leq 10$	$>10- \leq 22$	>22
SDAI	Hasta global Hekim global Şiş eklem Hassas eklem	≤ 3.3	$>3.3- \leq 11$	$>11- \leq 26$	>26
DAS 28	Hasta global Şiş eklem Hassas eklem Sedimentasyon- CRP	≤ 2.6	$>2.6- \leq 3.2$	$>3.2- \leq 5.1$	>5.1

2.1.9.5 Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI)

RA Hastalık Aktivite İndeksi, hastalığın aktivitesini hastanın kendinin değerlendirdiği, çabuk uygulanan kısa bir testtir. RADAI’nin hastalık aktivitesini tespit etmede DAS-28 ile benzer duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur (147). RADAI hesaplanırken, son 6 ay içindeki aktiviteyle beraber, o günkü aktivite, ağrı ve sabah tutukluğunun süresi sorulur. Sol ve sağ 8 eklem (el bileği, parmaklar, omuzlar, dirsekler, dizler, kalçalar, ayak parmakları ve ayak bilekleri) olmak üzere total 16 eklem 0-3 arası skalayla değerlendirilmeye alınır (148).

2.1.9.6 Ritchie Artiküler İndeksi (RAI)

RAI, palpasyon ile eklemdaki hassasiyetin sayısal olarak değerlendirilmesidir. 4 skorlu bir indekstir; hiçbir hassasiyeti yok ise '0', ağrıdan muzdarip ise '1', ağrıdan şikayetçi olup birlikte hasta irritasyonu var ise '2', ağrı ve irritasyonla birlikte geri çekiliyor ise '3' puan olarak değerlendirilir (149). Eklem hassasiyeti puanları toplanarak hesaplama yapılır. Bu indeks ile incelenen eklemler; servikal, akromioklavikular eklem, sternoklavikular eklem, temporomandibular eklem, dirsekler, el bilekleri, dizler, kalçalar, ayak bilekleri, midtarsal eklemler, talokalkaneal eklemler, metakarpofalangeal eklemler, metatarsofalangeal eklemlerdir . Total puan 0-78 aralığındadır (150,151).

2.1.10 FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME

Romatizma hastalıklarında fonksiyonel kapasiteyi belirlemek zor olmakla beraber tedavinin sonucunun takibinde ve sağlık durumunun değerlendirilmesinde gerek duyulur. Yaşam kalitesini belirleyen en önemli unsur hastanın fonksiyonel durumudur.

Sağlık profilleri, hayat kalitesinin farklı yönlerini inceleyerek tek bir indeks elde edilen ölçütlerdir. Bu profiller, tedavinin hayat kalitesinin pekçok boyutu üstüne olan etkilerini değerlendirmede avantajlıyken, hastalığa spesifik ve de klinik anlamda önemli değişiklikleri belirlemede ise yetersizdir (143,152).

2.1.10.1 Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assesment Quastionnaire- HAQ).

HAQ'ın RA'da hastalığın aktivitesi ve şiddetiyle korele olduğu kanıtlanmıştır. HAQ'da yemek yeme, ayağa kalkma, yürüme, giyinme, temizlik, kavrama, uzanma ve ev dışı faaliyetler olmak üzere hastanın günlük yaşam aktivitelerinin (GYA) 8 alanından totalde 20 faaliyet değerlendirilir. Olguların aktiviteleri yaparken ne derece zorlandıkları sorgulanır. Zorlanmadan yapıyorsa 0, hafif zorlanıyor ise 1, daha çok zorlanarak ya da yardım ile yapabiliyor ise 2, eğer hiç yapamıyor ise 3 puan verilir. Her kategoriden aldığı en yüksek skor, o alanın skoru olarak değerlendirilir. Tüm alanların skorları toplanıp, toplam puan 8'e

bölünerek HAQ skoru bulunur. HAQ puanı 0 ile 3 aralığında olur. Anket, klinik anlamda zaman içerisinde meydana gelen değişiklikleri tespit eder (153).

2.1.10.2 Kısa Form-36 (Short Form 36-SF-36)

Bu ankette hastalık bağımlı fiziksel aktivitede kısıtlılık, fiziksel ve/veya emosyonel sorunlara bağlı sosyal fonksiyon kısıtlılıkları, fiziksel sağlık sorunlarına bağlı rol kısıtlılıkları (işte veya diğer günlük faaliyetlerde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, genel mental sağlık, vücutta ağrı, vitalite (yorgunluk ile enerji) ve genel sağlık algısı olarak 8 alt kategoride 36 soruyla değerlendirilmektedir. SF-36 ölçeğinin 4 alt skalası (Fiziksel rol, fiziksel fonksiyon, genel sağlık ile vücut ağrısı) fiziksel birleşen değerini; diğer 4 alt skalası (Sosyal fonksiyon, emosyonel rol, mental sağlık ile vitalite) ise mental birleşen değerini verir. Her bir skala 0-100 arasında puanlanır. Düşük puanlar daha kötü sağlık halini belirtmektedir (151).

2.1.10.3 Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (Rheumatoid Arthritis Quality of Life-RA-QoL).

RA-QoL, hayır veya evet şeklinde yanıtları olan 30 sualden meydana gelir. Evet olarak yanıtlanan sualler toplanır ve bu total puanı belirler. Toplam puan 0-30 aralığında olur. Yüksek puanlar kötü hayat kalitesini belirtir (154).

2.1.10.4 Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile-NHP)

NHP, 6 temel başlık ve 38 maddeden oluşan bir profildir. Ağrı (8 madde), uyku (5 madde), enerji seviyesi (3 madde), fiziksel mobilite (8 madde), sosyal izolasyon (5 madde) ve emosyonel reaksiyonlar (9 madde) ile alakalı sorulara evet veya hayır biçiminde yanıtlar verilir. Her ana başlıktan elde edilebilecek puan 0-100 aralığında değişir. Bu profilden alınabilecek en yüksek skor 600'dür (154).

2.1.11 RADYOLOJİK BULGULARLA AKTİVİTE SAPTANMASI

Hastalık aktivitesi belirlemede radyolojik değerlendirme düşük duyarlılığa sahiptir. Sebebi, eklemdaki hasarın önceki hastalık aktivitesinin birikimi olması

ve sıklıkla oluşan bulguların gerilememesidir. Hastalığın erken evrelerinde tedavi değerlendirilmesinde değerlidir. İlk kez Steinbrocker radyolojik değişiklikleri evrelendirerek RA progresyonunda kullanmıştır (155). Daha sonra Kellgreen, Sharp ve Larsen tarafından da farklı puanlama sistemleri geliştirilmiştir (156,157).

2.1.12 ROMATOİD ARTRİTİN PROGRESYONU

RA'ya erken dönemde tanı koyma oldukça değerlidir. Olguların ortalama %47'sinde hastalık başlangıcından itibaren ilk yıl içerisinde hasarların geliştiği belirlenmiştir (158). Erken evrede etkin tedavi uygulanırsa remisyon şansı artmaktadır. Hastaların bazıları bu aşamada kalır, bazı olgularda ise ilerleme devam eder. Eğer hastalık yeterli bir şekilde tedavi edilmezse özellikle ilk 2 yıl içerisinde radyolojik progresyon hızlı seyreder ve 5 yıl içerisinde hastalığa bağlı gelişebilecek hasarın büyük bir bölümü oluşmuş olur. Engellilik ile iş gücü kaybı hastalığın ciddi komplikasyonlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır (159,160).

RA'da kötü prognoz belirteçleri; RF pozitifliği, 20'den çok eklemden inatçı inflamasyon, ayak eklemlerinde tutulma, eklem erozyonlarının varlığı, şiş eklem sayısının fazlalığı, ESH ve CRP'de yükseklik, büyük eklem tutulumlarının olması, HLADR4 varlığı, ekstraartiküler tutulum olması, romatoid nodül varlığı, anemi, ileri yaşta tutulum ve tanı konulduğunda kötü fonksiyonel durum (161).

2.1.13 RA AYIRICI TANISI

RA'nın, birçok yaygın subakut ya da kronik romatizmal hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayırıcı tanı amaçlı iyi bir anamnez, dikkatli bir fizik muayene, laboratuvar ile görüntüleme çalışması gereklidir. Etkilenen eklemlerin dağılımı, ağrının artiküler mi ya da ekstraartiküler mi olduğu, artrit süresi, travma/enfeksiyon mevcudiyeti ile eklem dışı bulgular titiz bir şekilde incelenmelidir (162).

Ayırıcı tanıda sık karşılaşılan hastalıklar; bağ dokusu hastalıkları (SLE başta olmakla birlikte, polimiyozit, vaskülitler, skleroderma, mikst konnektif dokusu hastalığı, polimiyalji romatika), seronegatif spondiloartropatiler (Ankilozan spondilit, reaktif artrit, psöriatik artrit, reiter sendromu), viral artritler (rubella, hepatit B gibi), akut romatizmal ateş, sarkoidoz, miksödem, Ailesel Akdeniz Ateşi, erişkin still hastalığı, osteoartroz, kalsiyum pirofosfat depo hastalığı (CPPD), gut hastalığı, fibromiyalji, hipertrofik pulmoner osteoartropati, kronik yorgunluk sendromu, multisentrik retikülohistiositoz, hemokromatozis, hemofilik artropati, hiperlipoproteinemiler, hemoglobinopatiler, GK kesilme sendromu, oral kontraseptif kullanımı sonucu oluşan artrit ve paraneoplastik sendromlardır (163).

2.1.14 RA TEDAVİSİ

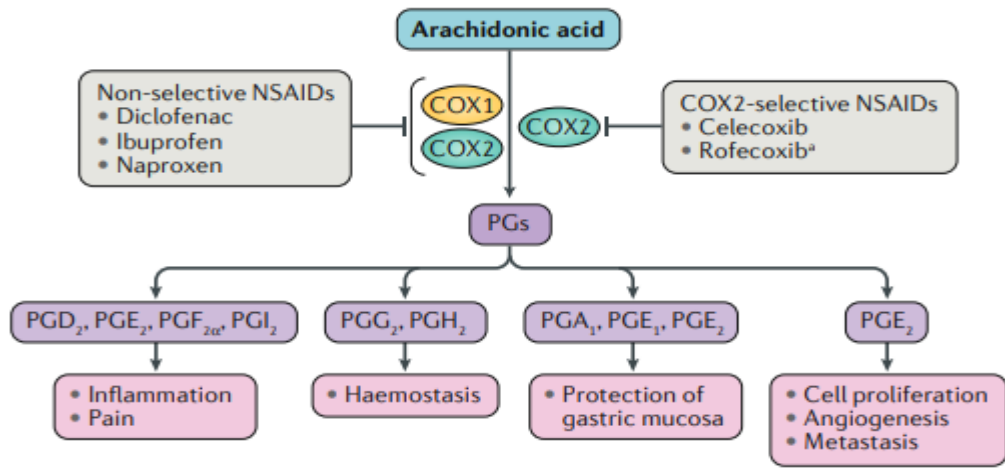
Tedavideki amaç sinovit ve var olan inflamasyonu durdurarak ağrıyı azaltmak, hastalığı remisyonda tutarak eklem hasarı ile fonksiyon kaybını önlemektir (164). Erken dönemde agresif tedavi edilmediği takdirde, uzun süreli aktif hastalık ile inflamasyona maruziyet sonucu ileri eklem hasarı ve engellilikle sonuçlanabilmektedir (165). RA'da tedavi seçimi, hastanın daha önceden kullandığı ilaçlara yanıtı, hastalık aktivite skoru gibi farklı sebeplere bağlı değişkenlik göstermektedir (166). Tedavi hedefi, 3-6 ay içinde hastalığın remisyona ya da düşük hastalık aktivitesine ulaşmasıdır. RA'da tedavi farmakolojik ve non-farmakolojik olarak iki başlık altında incelenebilir (167).

2.1.14.1 Farmakolojik Tedavi

RA tedavisinde deformite ve fonksiyon kaybının gelişimini önlemek amaçlı hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (disease modifying antirheumatic drugs–DMARD) hemen başlanmalıdır. Farmakolojik tedavide NSAİİ, glukokortikoidler, konvansiyonel sentetik DMARD'lar ve biyolojik DMARD'lar sık olarak kullanılmaktadır. Tedavi seçiminde hastalık aktivitesi, ek hastalık varlığı, agresif hastalık seyrini öngören prognostik faktörlerin varlığı, hasta tercihi, hastalığın evresi ve geri ödeme koşulları göz önünde tutularak monoterapi ya da kombinasyon tedavisi uygulanabilir (167).

2.1.14.1.1 Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaçlar

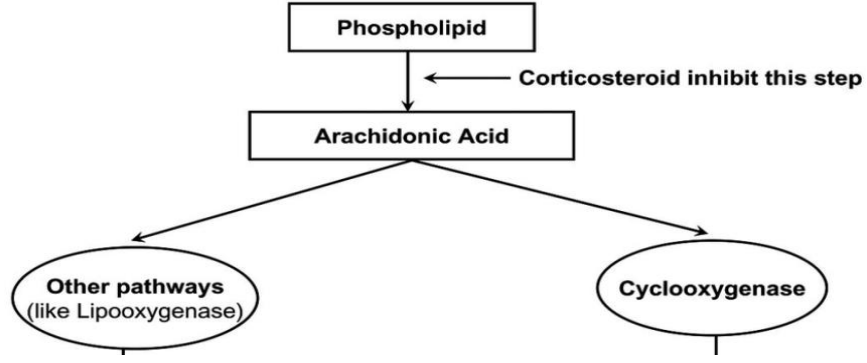
NSAİ ilaçlar terapötik etkilerini, siklooksijenaz 1 ile 2 (COX-1, COX-2) enzimlerinin inhibasyonu ile prostaglandin oluşumunu engelleyerek göstermektedirler (168). Antiinflatuar olmalarına karşın, hastalık seyrinde değişiklik yapmazlar ve eklem destrüksiyonunu önleyemezler. Bundan ötürü RA'nın tedavisinde DMARD'larla beraber verilmelidirler (169). NSAİ tedavinin kısıtlı etkileri, uzun dönem hastalık kontrolündeki yetersizliği, kardiyak ve gastrointestinal yan etkileri RA tedavisindeki kullanımını kısıtlamaktadır (170).



Şekil 15. NSAİ Etki Mekanizması (171)

2.1.14.1.2 Glukokortikodiler (GK)

Glukokortikoidler, RA hastalarında sinovite bağlı semptom ve bulguların hızlı baskılanmasında oldukça etkin ilaçlardır. Oral glukokortikoidler RA tedavisinde sık olarak kullanılır, bazı hastalarda intraartiküler veya intramüsküler kullanımdan da faydalanılabilir. Kısa ve orta vadede radyolojik progresyonun hızını azalttığı gösterilse de GK'ler uzun dönem tedavide yalnız başına verilmemelidir (172). GK tedavisinin, hastalığın ilk kontrolü ve eklem hasarının şiddetine göre 5-20 mg/gün doz prednizon olarak başlanması, DMARD tedavisi sonrası ise dozun azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. GK kullanımıyla ilgili osteoporoz, diyabet ve hiperkortizolizm gibi diğer yan etkileri açısından bu ilaçları kullanan tüm hastalarda uygun izlem yapılmalı ve önlemler alınmalıdır (173,174).



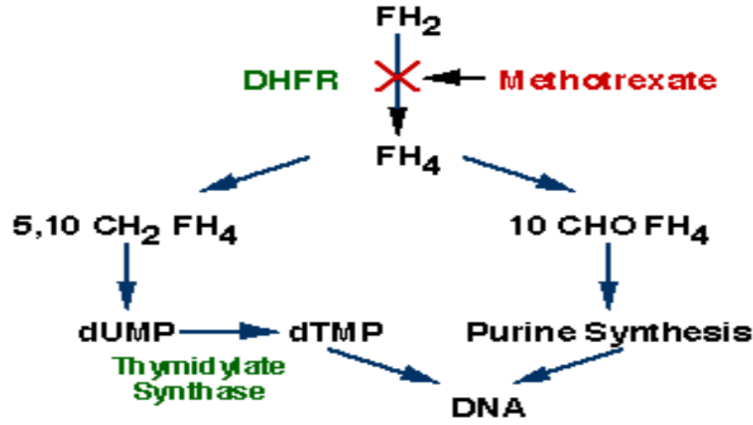
Şekil 16. Kortikosteroid Etki Mekanizması (175)

2.1.14.1.3 Hastalığı-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Bütün RA hastalarına teşhis konulduktan sonra ilk 3 ay içinde temel bir DMARD tedavisi başlanılmalıdır. DMARD'lar eklem bulgu ve semptomlarını kontrol altına alır, hayat kalitesi ile fonksiyonel durumda iyileşme sağlar ve radyolojik hasarların gelişim hızını azaltır (176).

2.1.14.1.3.1 Metotreksat (MTX)

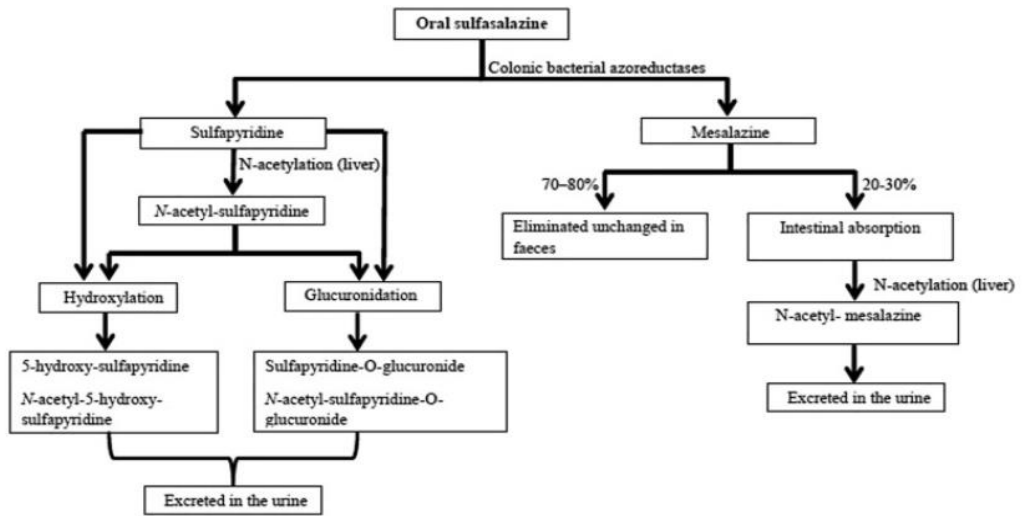
RA'da altın standart tedavi olarak kabul edilir. Gerek yalnız başına gerek diğer ilaçlar ile kombine olarak en fazla uygulanan ilaçtır. MTX, folatın yapısal analogudur. Folik asit bağımlı enzimlerden olan dihidrofolat redüktazın inhibisyonu ile hücrenin çoğalmasında gerekli olan pürin metabolitlerinin yapımını azaltır. MTX'in gastrointestinal, mukozal ve sitopenik yan tesirlerini azaltıcı etkisi sebebiyle folatla beraber verilmesi önerilmektedir (177,178). Metotreksat yan tesirleri tedavi süresi ve verilen doz ile ilişkilidir. Etkisini hızlı bölünen hücrelerde göstermesi sebebi ile yan etkisi de en çok gastrointestinal sistemde ve en sık stomatit, iştahsızlık, bulantı-kusma, ishal şeklinde görülmektedir. Daha ender olarak ülsera yol açabilmekte, gastrointestinal sistemde kanamaya sebep olabilmektedir. Bir diğer önemli yan etkisi kemik iliği süpresyonudur ve tedavi süresince tam kan sayımı takibi önerilir (179).



Şekil 17. MTX Etki Mekanizması (180)

2.1.14.1.3.2 Sulfasalazin (SSZ)

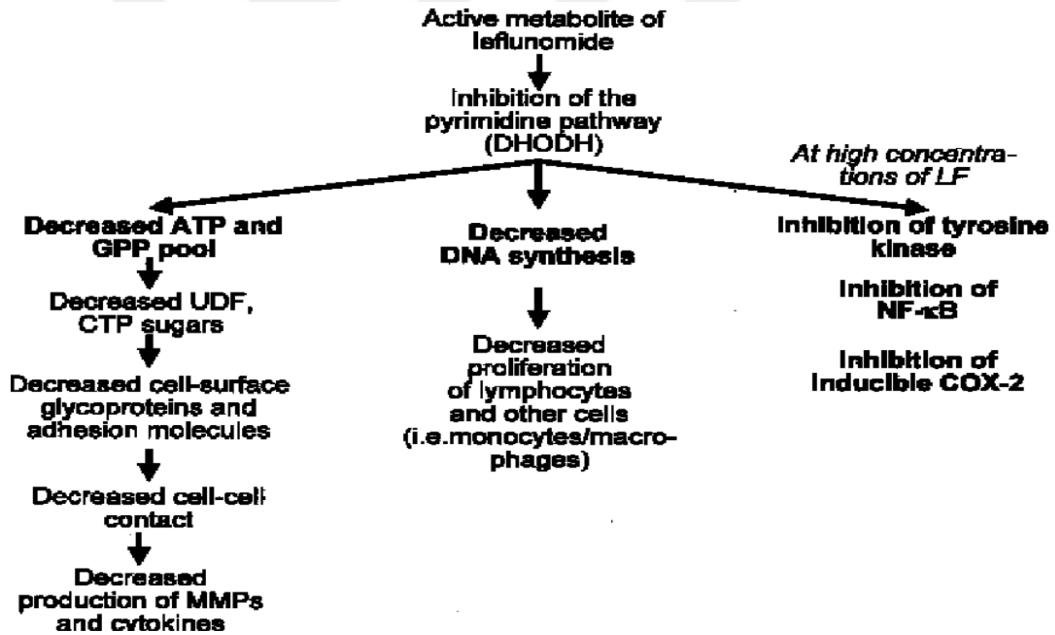
5-aminosalisilik asit (5-ASA) ile sülfapiridin moleküllerinin kombinasyonudur (181). Antiromatizmal etkiden sülfapiridin kısmı sorumludur. Lökosit göçünü ve lipooksijenaz yoluyla lökotrienlerin salınımını inhibe etmektedir (182). SSZ 500 mg/gün olarak başlanarak haftada bir yükseltilir ve toplamda 2-3 gr/gün doz bölünerek günde 2 kez alınacak şekilde kullanılır. Tedavi etkinliğine karar vermek için 4 ay önemli bir süredir. Eğer tedaviye 4 ayda cevap yoksa etkisiz olarak değerlendirilir (183). SSZ sık gözlenen yan etkileri; baş ağrısı, bulantı, kusma, epigastrik rahatsızlık ve anoreksidir (184).



Şekil 18. SSZ Etki Mekanizması (185)

2.1.14.1.3.3 Leflunomid (LEF)

LEF, RA tedavisinde kullanılan izoksazol türevi bir ilaçtır. Pirimidin sentezini inhibe eden LEF, immünomodülatör ve immünsüpresif bir ajan olarak vazife görür (186). LEF ve MTX sırası ile pirimidin ve pürin sentezini inhibe etmeleri sebebi ile bu iki ilaç potansiyel anlamda birbirlerini tamamlayıcı tedaviler olarak değerlendirilebilir (187). MTX'a yetersiz cevap alınan hastalarda ek olarak ya da MTX tedavisi yerine kullanılabilir. LEF, MTX yerine kullanıldığında günlük dozu 20 mg'dır. Eğer kombinasyon halinde kullanılıyorsa başlangıçta günlük 10 mg verilmeli ya da MTX dozu azaltılmalıdır. LEF'in en sık yan etkisi gastrointestinal sistem üzerine olup diyare görülebilir. En önemli yan etkisi ise karaciğer üzerinedir. Hastaların yaklaşık % 5-10'unda karaciğer enzimlerinde artış tespit edilir, bu durum izlem gerektirir ve doz bağımlıdır (188).

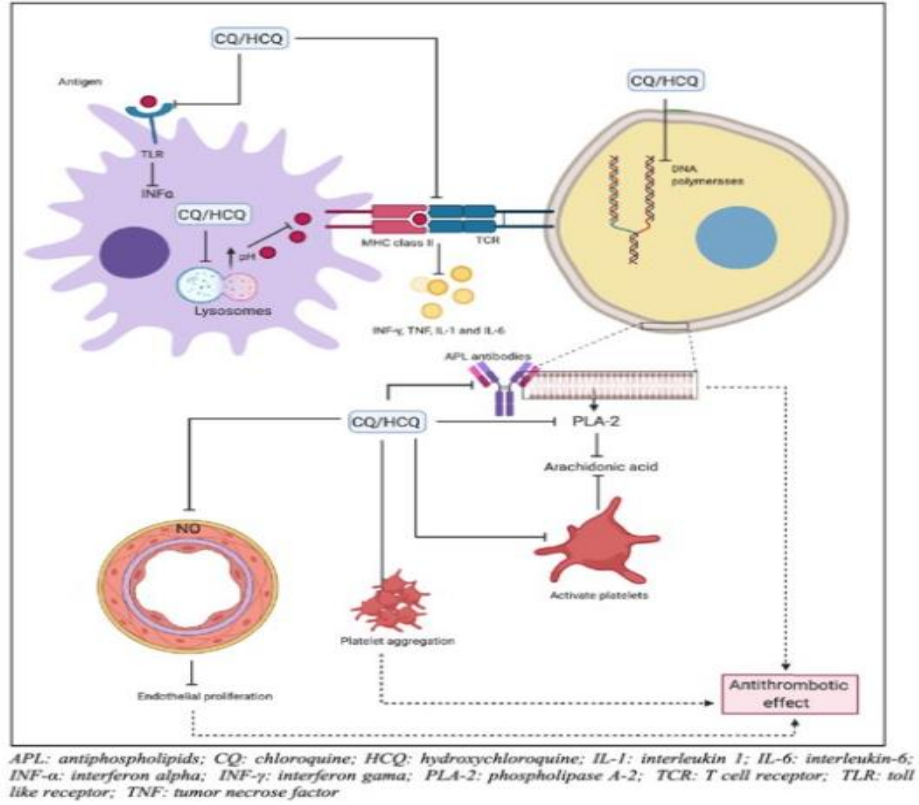


Şekil 19. LEF Etki Mekanizması (189)

2.1.14.1.3.4 Hidroksiklorokin (HCQ)

Hidroksiklorokin hem anti-inflamatuvar hem de immünomodülatör etki gösterir. Hamilelikteki kullanımının güvenilir olması RA'da kullanımını çekici kılmaktadır. Klinik olarak yanıtını görmek için 6 ay beklenmelidir. HCQ monoterapide hastalığı hafif olanlar ile sınırlanmalıdır. Sıklıkla yardımcı tedavi

olarak kullanılır. Günlük dozu oral 200-400 mg'dir (190). En ciddi yan etkisi retinopati gelişimidir. Bu yan tesir, yüksek doz ile bağlantılıdır. Retinal toksisitenin altı ayda bir kez rutin gözdeki muayenesiyle değerlendirilmesi önemlidir (191).



Şekil 20. HCQ Etki Mekanizması (192)

2.1.14.1.4 Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ilaçlar, romatoloji alanında RA, psöriazis, ankilozan spondilit gibi çeşitli hastalıklarda özellikle son senelerde sık olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar yalnızca hastalık aktivitesinin baskılanmasında değil aynı zamanda hastalık sonucu oluşabilecek yapısal hasarın önlenmesi, hastaların yaşam standartlarının artırılmasında da etkilidirler. Biyolojik ajanların ana hedefi hastalıkların patogenezinde rol oynayan sitokinlerin baskılanması, T hücre aktivitesinin engellenmesi ve B hücre sayısının azaltılması ile inflamasyonun baskılanması ve kontrol altına alınmasıdır (193).

İnfliksimab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Sertolizumab TNF reseptörleri üzerine etki eden biyolojik ilaçlardır ve bu ilaçlar birbirleriyle kombine kullanılmaz (194). TNF reseptörleri üzerine etki eden ilaçlar dışındaki biyolojik ajanlar; IL-1 inhibitörü Anakinra, IL-6 inhibitörü Tocilizumab, T hücre kostimulasyon blokajı yapan Abatacept, B hücre üzerinde etkili CD20 monoklonal antikoru Rituksimab, Janus kinaz 2 (JAK2) inhibitörü Tofacitinib başlıca kullanılan ajanlardır (195).

2.1.14.1.4.1 Etanercept (ETA)

TNF- α reseptörlerinin IgG1'in Fc parçasına bağlanması ile ortaya çıkan TNF- α füzyon proteinidir. ETA hem TNF-alfa hem de TNF-betaya bağlanarak ikisinin de reseptörlerine bağlanmasına engel olur. Subkutan yoldan haftada 50 mg şeklinde uygulanır (196).

2.1.14.1.4.2 İnfliksimab (İNF)

İNF, kimerik monoklonal antikoru olup, 0, 2 ve 6. haftalarda 3mg/kg, bunu takiben 6-8 haftada bir iv uygulanmaktadır (197). Bu monoklonal antikor, diğer immünosupresif ilaçlar olmadan verildiğinde, nötralize edici insan antikimerik antikorları geliştirme olasılığının artması sebebi ile infliksimabın monoterapi olarak kullanılması sıklıkla önerilmemektedir (173).

2.1.14.1.4.3 Adalimumab (ADA)

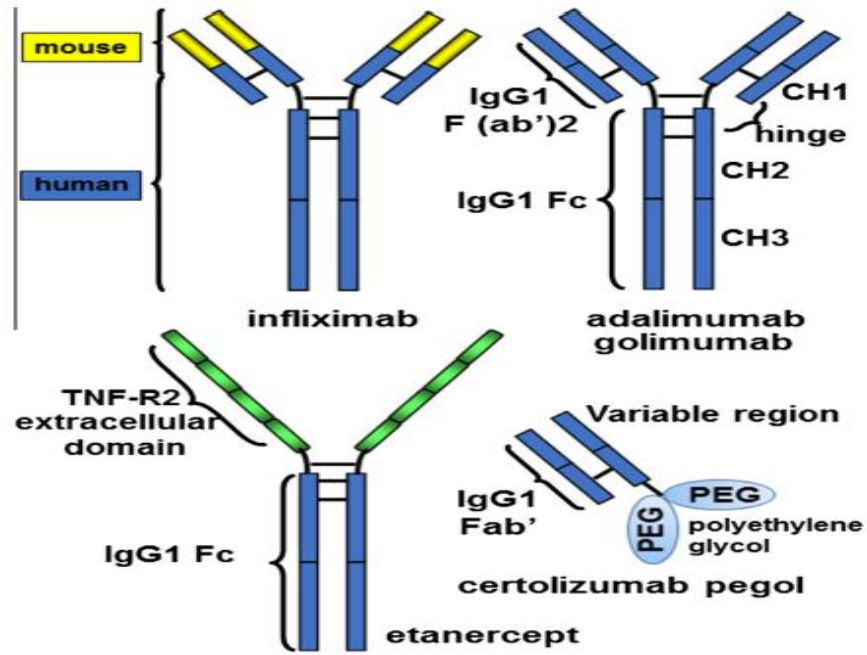
ADA'da, ETA ve İNF'e benzer TNF- α blokerlerinden bir tanesidir. ADA, diğer DMARD'larla yeterli sonuç alınamayan orta ve şiddetli derecede aktif RA'lı olgularda RA'nın yapısal hasarında ilerlemeyi önlemekte ve de semptomları azaltmaktadır. ADA yalnız başına veya kombine şekilde MTX ile ya da diğer DMARD'larla verilebilir (198).

2.1.14.1.4.4 Sertolizumab (CZP)

CZP, Polietilen glikolle konjuge olmuş Fab parçasından meydana gelen TNF-alfa inhibitörüdür (199). İlaç subkutan olarak 2 haftada bir kez uygulanmaktadır (200).

2.1.14.1.4.5 Golimumab (GLM)

Golimumab, rekombinant DNA teknolojisine sahip bir murin hibridoma hücre tarafından üretilen bir insan IgG1 monoklonal antikordur (201). Ayda 1 defa 50 mg dozunda subkutan yapılmaktadır (200).



Şekil 21. Anti-TNF Ajanlar (202)

2.1.14.1.4.6 Rituksimab

Ritüksimab, kimerik bir monoklonal antikordur. CD20'ye (B hücresi yüzey antijeni) karşı geliştirilmiştir. CD20 pozitif hücreleri ortadan kaldırır, kompleman aracılı sitotoksisteyi indükler, B hücrelerinde azalmaya sebep olur. Yüksek hastalık aktivitesine sahip kötü prognozlu hastaların tedavisinde önerilmektedir. Sıklıkla 6 ayda bir ve gerektiğinde daha uzun aralıklarla intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmaktadır (203).

2.1.14.1.4.7 Tocilizumab (TCZ)

TCZ, IL-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur (204). TNF- α inhibitörüne yeterli cevap alınamayan, hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda tercih edilmektedir (205).

2.1.14.1.4.8 Abatacept

Abatacept, konvansiyonel DMARD'a ya da Anti-TNF terapiye cevapsız orta ve şiddetli derece aktif RA'lı olgularda onaylanmıştır. Abatacept, T lenfosit yüzeyinde ve IgG'nin Fc kısmında bulunan human rekombinant fuzyon proteinidir. T hücre cevabının meydana gelebilmesi için T hücre reseptör aktivasyonu ve dentritik hücre ile T hücre arasındaki kostimulator ilişkisinin kurulması gerekir. Abatacept, antijen sunan hücrelerde CD 80/86'ya bağlanıp T hücre CD 28 ile antijen sunan hücre ilişkisine engel olarak T hücre aktivasyonunu baskı altına alır. 1, 15 ve 30. günlerde verilen dozları takiben terapiye ayda bir dozlar ile devam edilir (206).

2.1.14.1.4.9 Anakinra

Anakinra, 4-6 saat gibi kısa yarılanma ömrüne sahip rekombinant bir insan IL-1 reseptör antagonisti olup günde bir defa 100 mg subkutan olarak uygulanmaktadır (207). Diğer biyolojik ajanlara kıyasla RA tedavisinde etkinliği daha az olduğundan DMARD'lar ile kombine olarak kullanılmaktadırlar (200).

2.1.14.1.4.10 Tofasitinib

Tofasitinib, bir janus kinaz inhibitörü olup orta ve şiddetli aktif RA hastalarında kullanılmaktadır. Monoterapi olarak ya da sentetik DMARD'lar ile kombinasyon şeklinde uygulanabilir. Tofasitinib, günde iki defa oral olarak 5 mg'lık dozlar şeklinde kullanılır (208).

2.1.14.2 Nonfarmakolojik Tedaviler

2.1.14.2.1 Hasta Eğitimi

Tedavinin birinci basamağını eğitim oluşturur. Olgu ile yakınları, hastalık ve tedavi hususunda bilinçlendirilmeli ve olgunun tedaviye aktif olarak katılımı sağlanmalıdır (63). Terapötik hasta eğitimi, olguların hastalık ile tedavisini

öğrenmeleri ve anlamalarına, eklem koruyucu hareketleri kazanmalarına, hayat stillerinde değişiklik yaratmalarına, hastalıkları ve sebep olduğu sorunlarla başa çıkmayı öğrenmelerine katkı sağlar (209).

2.1.14.2.2 Egzersiz Tedavisi

Fiziksel faaliyet, kaslar tarafından üretilen ve enerji harcamasına sebep olan herhangi bir vücut hareketi olarak tanımlanırken; egzersiz ise, yapılandırılan, planlanan ve tekrar edilen bir fiziksel faaliyet alt kategorisidir. Egzersiz, fiziksel uygunluğun bir ya da daha çok bileşenini düzeltmeyi ya da sürdürmeyi hedeflemektedir (210).

RA hastaları egzersiz programı öncesi egzersizin tipi ve enduransta artış istenip istenmemesi açısından değerlendirilmelidir. Bunlar hastalığın evresi, tutulan eklemler, hastanın yaşı ve katılımının saptanmasıyla mümkündür (211). Bu yüzden egzersizler bireysel olarak yapılandırılmalıdır (212). Egzersiz reçeteleri kuvvetlendirilmesi istenen kasları, egzersiz türünü, yoğunluğunu, süresini ve sıklığını barındırmalıdır (211). Egzersiz programı her zaman progresif olmalıdır (213). Egzersizler, kas kuvvetini ve aerobik kapasiteyi arttırmak, eklem hareket açıklığını (EHA), dengeyi ve esnekliği iyileştirmek ya da sürdürmek hedefiyle uygulanır. RA ile ilişkili egzersiz ve fiziksel faaliyet programlarının yararlı olduğu gösterilmiştir (210).

RA olgularının, yalnızca RA ile ilgili neticeleri iyileştirmek amaçlı değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalık, osteoporoz ve romatoid kaşeksi (hızlandırılmış iskelet kası kütlesi kaybı) gibi artmış komorbidite riski sebebiyle de düzenli faaliyet ve egzersiz programları açısından teşvik edilmesi önem arzeder. Fiziksel aktivite, uluslararası onay almış halk sağlığı tavsiyelerine uygun olarak EULAR tarafından önerilmiştir (214,215).

2.1.14.2.2.1 Eklem Hareket Açıklığı Egzersizleri

EHA egzersizleri, eklem tolere edebileceği maksimum açıklıkta uygulanan, eklem hareket kısıtlılığını önlemek ve oluşmuş kısıtlılığı çözmek için yapılan egzersiz tipidir. Pasif, aktif veya aktif-asistif şeklinde uygulanabilir. EHA

kasın uzaması doğrultusunda, eklem hareketinin anatomik planlarında, farklı planlarda birleşik hareket kalıbı içerisinde ve GYA'da yer alan fonksiyonel hareket paternleri biçiminde uygulanabilir (216). EHA egzersizlerinin, hastaya göre sıklık ve tekrar sayısı değişmekle beraber, genelde haftada 3 ila 6 gün, günde 2 defa ve çalıştırılacak eklem 10 tekrar olacak şekilde uygulanımı önerilir. Aktif artrit döneminde bu egzersizler yapılırken kontrollü ve dikkatli olunması gerekir (217).

2.1.14.2.2.2 Güçlendirme Egzersizleri

Bu egzersizler izotonik, izometrik ve izokinetik olarak uygulanabilir. İzometrik egzersiz eklem az baskı yapar, fakat akut inflamasyonda eklem içi basıncını artırabilir. Önerilen 6 saniye kasılma ve 20 saniye gevşeme biçiminde uygulanmasıdır. İzometrik egzersizler ile yalnızca belli bir açıda kas kuvveti artırılabilir. Avantajları; cihaz ihtiyacı olmaması ve her yerde uygulanabilmesidir. Bu egzersizler valsalva manevrasıyla kan basıncını artırabilir. Kardiyak tutulumu sahip RA'lı hastalarda kontrollü uygulanmalıdır (217).

İzotonik kontraksiyonda, vücut segmenti eklem hareket açıklığında sabit bir yüke karşı hareket oluşturur. Konsantrik ve eksantrik olarak iki tipi vardır. Konsantrik kasılmada kaslar direnci aşacak kadar güç meydana getirir, aktin ve myozinler köprüler oluşturarak birbirleri üzerinden kayarlar, kas kısalır ve eklem harekete geçer. Eksantrik kasılmada ise güç üretilirken kas boyu uzar. Eksantrik kasılmalar kas hasarı ve ağrı ile ilişkilendirilmiştir. Egzersiz programlarının başlangıcında daha sınırlı yer verilmelidir (218).

RA'lı olgularda dirençli yoğun egzersizler önerilmez, artritte alevlenmeye sebebiyet verebilir. Orta şiddette dirençli egzersizler ise haftada minimum 2 kez olacak şekilde önerilir. Güçlendirme programlarıyla ilişkili araştırmalar sıklıkla 8-12 haftalık bir terapi sürecini işaret ederler (219). Direnç eğitimi açısından, tercih edilen kas grupları ekstremitelerin büyük kas gruplarıdır ve kas gücü ile hacmini artırma amaçlı serbest ağırlıklar, ağırlık makineleri ya da bantlar kullanılabilir (214,219).

İzokinetik kontraksiyon, EHA boyunca sabit bir hızda yapılan açısal kontraksiyondur. Her hareket açısındaki direnci en üst seviyede tutmak için özel bilgisayarlı ekipmanlar gereklidir (218). Sıklıkla artritli hastalarda izokinetik egzersizler önerilmez. RA'lı hastalar için, orta seviyede kuvvetlendirme egzersizleri (maksimum kalp atımının %60-80' i), yaklaşık 30-60 dakika/seans, haftada 3-5 gün şeklinde tavsiye edilir (219).

2.1.14.2.2.3 Aerobik Egzersizler

Aerobik egzersizler sıklıkla egzersiz yapılan kaslara oksijen geçişinin arttığı egzersiz şekli olarak tanımlanır. Yüksek yoğunluklu ve hızlı egzersizler sıklıkla anaerobik iken; düşük yoğunluklu ve yavaş egzersizler genelde aerobik egzersizlerdir. Egzersizi aerobik olarak niteleyebilmek için büyük kas gruplarını dahil etmeli, sabit kalmalı ve uzun sürmelidir. Yürüme bandıyla yürüme ve koşma, aerobik dansı, bisiklet binme, yüzme ve paten yapma bu kriterleri karşılayan endurans egzersizleridir (220,221).

Hastalık aktif olduğu dönemde ya da alt ekstremitedeki eklemlerde şiddetli etkilenim mevcutsa, eklem üstünde düşük basınca sahip ya da yükü hafifleten aerobik egzersizler önerilir. Orta düzeyde (maksimum kalp atımının %60-80 'i) aerobik aktivitelerden meydana gelen, 8-10 büyük kas grubunun dahil edildiği 8-12 tekrardan oluşan, haftada 2-3 gün olan egzersiz programı RA hastaları için uygundur (219). Yaşlı hastalarda ise yürüyüş, yüzme benzeri doğal aerobik egzersizleri uygulanabilir (222).

2.1.14.2.2.4 Postür Egzersizleri

Postür, vücut parçalarının yerçekimi hattıyla ilişkileri neticesi meydana gelen pozisyonlarıdır. Postür bozukluğu oluşan olgularda egzersiz tedavisinin gayesi kas kuvvetini ve bununla birlikte esnekliği arttırmaktır. Boyu uzayan kasların kuvvetlendirilerek kısaltılması, kısa olan kasların ise gerilerek boylarının uzatılması ve totalde bir dengeye varılması hedeflenir (217).

2.1.14.2.2.5 Germe Egzersizleri

Bu egzersizler, kas ve tendonların uzunluğunu arttıran uygulamalardır. Aktif, aktif asistif ve pasif germe yapılabilir. Bunlar RA hastalarında gerilmeye karşı toleransta artış ile beraber ağrı şiddetinde de azalmayı sağlamakta. Esneklik çalışması, EHA'yı arttırmak ve korumak için ROM ve germe egzersizinden meydana gelir. Germe egzersizi eklemde oluşabilecek kontraktürleri önlemeyi hedefler. Bu egzersizler olguda eklem effüzyonu varsa ve ciddi bir eklem hasarı mevcut ise uygulanmamalıdır (223).

2.1.14.2.3 Cerrahi Tedavi

Eklem replasmanı, eklem ile tendon rekonstruksiyonu ve yumuşak doku gevşetme ameliyatları gibi cerrahi girişimler lüzumlu hallerde rehabilitasyonu tamamlarlar. İleri evre RA'da eklem replasmanı, artrodez ile rezeksiyon artroplastisi gibi yapılabilecek cerrahi alternatifler mevcutken, erken aşamada ise netice daha iyidir. Omuz, diz ve kalça gibi büyük eklemlerde sıklıkla eklem replasmanı yapılırken, küçük eklemlerde ise artrodez ameliyatları öncelikle tercih edilir (224).

2.1.14.2.4 Fizik Tedavi Ajanları

Fizik tedavi ajanları, inflamatuvar artritli hastalar için non-farmakolojik tedavilerden biri olarak sıklıkla uygulanmaktadır (225). Bu modaliteler, sertliği ve ağrıyı azaltmak, esnekliği arttırmak ve fonksiyonelliği eski durumuna getirmek gayesiyle terapötik fizyolojik etkileri için uygulanmaktadır. Maalesef RA'da fiziksel ajanların etkinlikleriyle alakalı kanıtlar yetersizdir ve yeni çalışma pek yoktur.

Termoterapi; kriyoterapi, yüzeyel ısı ve derin ısıyı içerir (226,227). Isı tedavisi cildi ve birleşim sıcaklığını arttırarak kollajenin viskoelastikyetini arttırabilir. Klinik olarak, bu iki etki eklemlerin ve yumuşak dokunun sertliğini azaltarak germe etkinliğini arttırabilir. Ayrıca yüzeyel ve derin ısı ağrı eşiğini yükselterek analjezi, A-delta ve C lifler ile kas içciklerini etkileyerek sedasyon etkisi oluşturabilir. Aksine, ısı tedavisi eklem şişliğini arttırabilir, artritli hastaların eklem sıvısındaki lökosit sayısını çoğalttığı için aktif inflamasyonda önerilmemektedir. Soğuk tedavinin etkileri, cilt ve eklem sıcaklığını azaltmak,

eklem şişliğini ve sinoviyal sıvıdaki hücre sayısını düşürmek, sinovyumun metabolik ihtiyacını azaltmak ve kollajenaz aktivitesini inhibe etmektir. Ayrıca ağrı eşliğini arttırabilir ve kas içiği aktivitesini engelleyebilir. Bu sebeple, akut artritli hastalarda ağrıyı hafifletebilir ve inflamasyonu azaltabilir (226).

2.2 İRİSİN

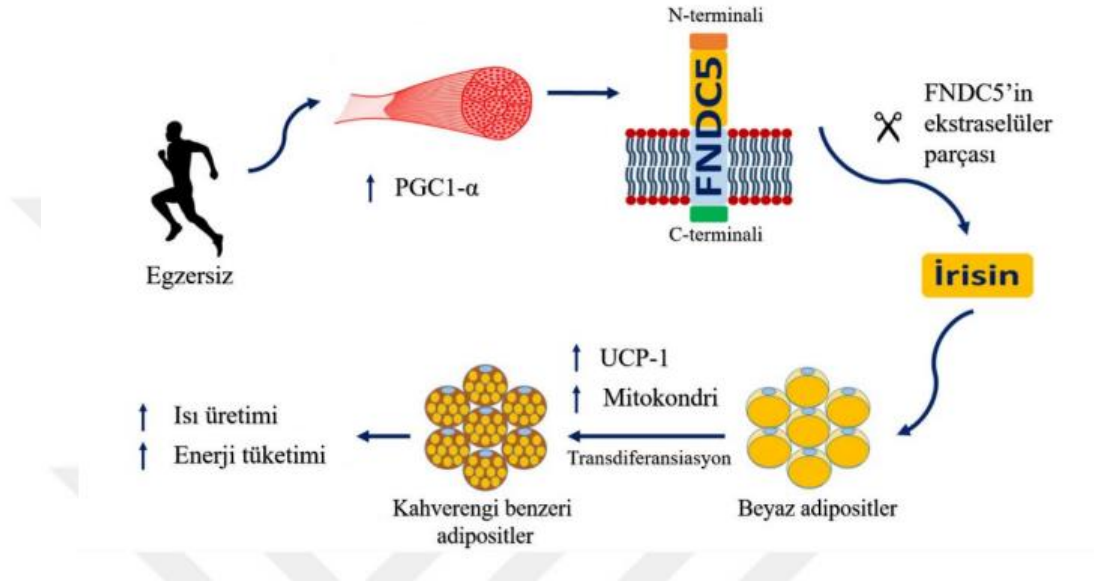
2.2.1 Tanımı

İskelet kası; salgıladıkları miyokinler aracılığı ile karaciğer, kemik ve yağ dokusu gibi birçok sistemle ilişki halindedir (228). İrisin ilk defa Boström ve ark. tarafından tanımlanan; egzersizin metabolizma üzerindeki olumlu etkilerine aracılık ettiği düşünülen ve miyositler tarafından salgılanan yeni bir miyokindir (10,15). İrisin; beyaz yağ dokusunun esmerleşmesine aracılık yaparak termogenezisi ve enerji harcanmasını arttırmaktadır (229). Esmerleşme, beyaz yağ dokusu içinde termojenik kahverengi adipositlerin oluşumu olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte irisinin promiyojenik ve egzersize cevap olarak diğer bazı genlerin ekspresyonlarının artmasına aracılık ettiği düşünülmektedir (228).

2.2.2 İrisin Sentezi

İrisin, iskelet kasında esasen transmembran protein olan fibronektin tip III domain içeren protein 5 (FNDC5)'in parçalanma ürünüdür (230). Proteinin amino-terminal kısmı, bilinmeyen bir proteaz tarafından dolaşıma irisin olarak proteolizis yolu ile serbest bırakılır (10). FNDC5, egzersize cevap olarak peroksizom proliferatör aktive reseptör gama koaktivatör- 1 alfa (PGC1- α) tarafından indüklenir (10,231). İrisinin bölünme ve serbestleşmesi, epidermal büyüme faktörü ve alfa dönüştürücü büyüme faktörü gibi transmembran polipeptidler ile benzerlik göstermektedir (10).

Klinik çalışmalar, irisinin serum düzeyleri ve kas kütlesi arasındaki ilişkiden dolayı ağırlıklı olarak kas kaynaklı olduğunu gösterse de aynı zamanda kalp, tükürük bezleri, beyin ve yağ dokusundan da eksprese edilmektedir (232). İrisin düzeylerinin obez bireylerde yüksek olduğu ve kilo kaybı ile azaldığı görülmüştür (233,234). Bu durum irisinin kas ve yağ dokusu arasında köprü potansiyeline sahip önemli bir miyokin olarak araştırılmasına sebep olmuştur (10).



Şekil 22. PGC1-α, FNDC5 ve İrisin ilişkisi (235)

2.2.3. İrisinin Dolaşımı

İrisin temel olarak karaciğer ve böbrekler yolu ile vücuttan atılmaktadır. İnsan serum veya plazma irisin düzeyleri büyük oranda değişkenlik göstermektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda serum veya plazma irisin seviyelerinin 0,01 ng/ml ile 2000 ng/ml aralığında değiştiği bildirilmiştir. Bu tutarsız sonuçlar sebebi ile irisin seviyesinin belirlenmesinde kullanılan farklı testlerin geçerliliği, hatta insanlarda irisinin gerçekten varlığı bile şüphe uyandırmıştır. İrisin tayininde kullanılan antikorların FNDC5'in sekresyona uğramayan hidrofobik ve karboksi-terminal domainleri de bağladığı tespit edildikten sonra; günümüzde kullanılan ELİSA'larda sadece fibronectin tip III domaini bağlayan antikorlar kullanılmaktadır. Kullanılan yeni antikorlar western blot yönteminde irisinin beklenen moleküler kütlesi olan 12 kDa'dan 35 kDa'ya

kadar olan moleküler boyutlarda protein bantlarını belirlemektedir. Bunun yanı sıra yeni nesil kitlerin irisinin; glikolize, deglikolize ve dimer formlarını hangi oranlarda tespit ettiği; serum ve plazma örneklerindeki diğer proteinlerle bağlanma oranları net olarak bilinmemektedir (229).

2.2.4 İrisinin Vücuttaki Etkileri

Klinik ve hayvan çalışmaları irisinin yağ depolayan beyaz yağ hücrelerini, ısı üreterek vücut enerji tüketimini artıran kahverengi yağ hücrelerine dönüşümünü tetiklediği, böylelikle de enerji metabolizmasında düzenleyici rolü olduğunu kanıtlamıştır (10,236). Rekombinant irisin enjeksiyonu uygulanan obez farelerde VKİ'de belirgin azalma görülmüştür (13). Endojen ve ekzojen irisinin yağ dokuda hücre içi lipid akümüülasyonunu azalttığı bildirilmiştir (237).

İrisin, kortikal kemiklerin kütlesini ve kuvvetini büyük ölçüde artırmakta ve osteoblast inhibitörlerinin salgılanmasını azaltarak ve transkripsiyon faktörü 4' ün, runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2' nin aktive edilmesinin bir sonucu olarak kemik şeklini pozitif olarak değiştirmektedir (238). Klinik deneylerin neticeleri de irisinin kemik oluşumu üzerindeki olumlu etkisini göstermektedir. Serbest ve ark. kapalı intramedüller çivi ile kemik fiksasyonu operasyonu geçiren alt ekstremitte kemik kırığı olan hastalarda serum irisin konsantrasyonunu ameliyattan önce ve sonra ölçerek kıyaslamış ve ameliyattan 2 ay sonra serum konsantrasyonunda iki kat artış olduğunu ve bunun kemik iyileşme sürecinde miyokinin artan salgısının anabolik etkilerinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (239).

Matürasyonunu tamamlamış osteositler irisinin etkilerine duyarlıdır ve miyokinle integrin ailesinin üyeleri olmak üzere integrin reseptörleri aracılığı ile kemik üzerine etki edebilmektedir. İrisinin fizyolojik konsantrasyonu (3–5 ng / mL), hidrojen peroksit (H₂O₂) tarafından apoptoza uğratılan MLO-Y4 osteosit benzeri hücrelerin yüzdesini azaltmakta ve irisinin koruyucu özellik göstermesinin yanı sıra, in vitro ve in vivo fare modelinde kültürlenmiş MLO-Y4 osteositlerinde

sklerostin (kemik oluşumunun bir inhibitörü olarak işlev gören ve kemiğin yeniden şekillenmesinden sorumlu olan spesifik bir glikoprotein) ekspresyonunu artırmaktadır (240).

Dünya çapında ölümlerin önde gelen sebeplerinden biri olan koroner kalp hastalığı, düşük yaşam kalitesi, yüksek tıbbi maliyetler ve ağır sosyoekonomik kayıplar dahil olmak üzere önemli bireysel ve toplumsal neticeler doğurmaktadır (241). Vasküler endotel disfonksiyonu, vasküler inflamasyon ve lipid metabolizma bozukluğu, koroner kalp hastalığı insidansında artışa sebep olan önemli nedenlerdendir (242). İrisin ve kalp hakkındaki çalışmalar sayıca kısıtlı olmakla beraber, varolan veriler irisinin kalp üzerine olan etkileri hakkında geniş araştırmaların yapılması gerektiğini düşündürmektedir. FNDC5' in mevcudiyeti iskelet kasına ek olarak miyokard, düz kas, endotelyum, beyin, yağ doku, karaciğer, böbrek ve pankreasta da gösterilmiştir. Aydın ve ark. yaptıkları çalışmada akut bir egzersizin çeşitli dokularda meydana getirdiği immunreaktivite seviyelerini değerlendirmişlerdir. İmmunohistokimyasal olarak en çok aktivasyonun kalpte olduğunu belirlemişlerdir (243).

Yapılan son çalışmalarda, irisinin endotel fonksiyonunu regüle ettiği gösterilmiştir (244,245). Obez farelerde ve insan umbilikal ven endotel hücrelerinde gerçekleştirilen irisin tedavisinin adenosin 5'-monofosfat (AMP) ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) fosforilasyonuna, endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) nitrik oksit (NO) salgılamasına neden olduğu ve irisinin endotel fonksiyonunun iyileştirilmesinde önemli rol oynadığı gösterilmektedir (244).

Son zamanlarda, irisinin ateroskleroz oluşumunda rol oynayabileceği ve irisin tedavisinin diyabetik farelerde endotel disfonksiyonunu iyileştirebileceği, endotelial apoptozu inhibe edebileceği ve de aterosklerotik plak alanını azaltabileceği düşünülmektedir (245).

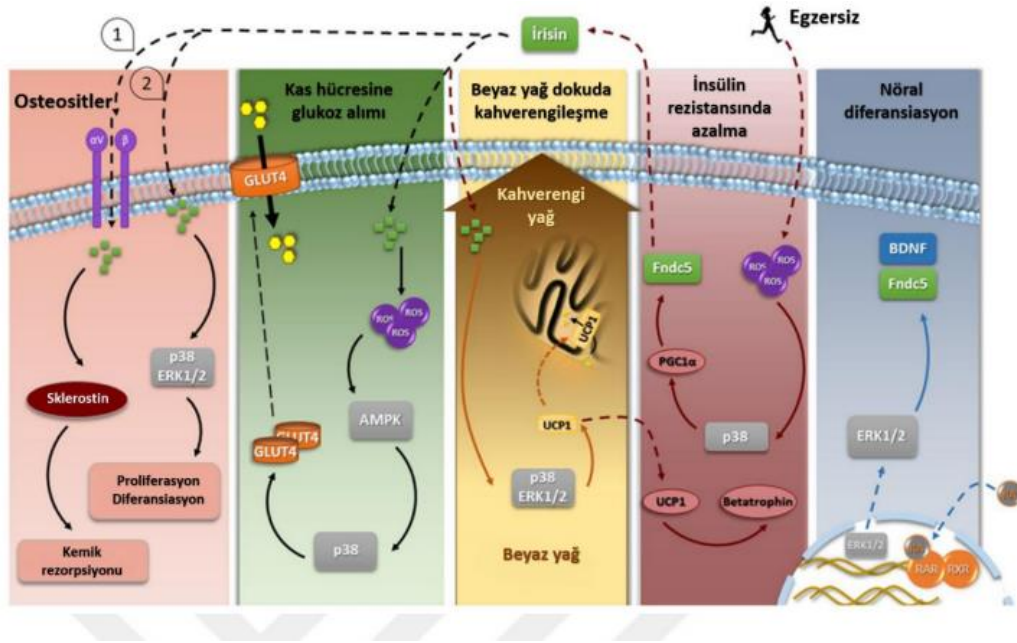
Yapılan bir çalışmada obezlerde yağ ve iskelet kası dokusunda artmış bazal irisin seviyelerinin obeziteye bir kompensasyon mekanizması olabileceğine değinilmiştir. Metabolik sendromdaki insülin ve leptin rezistansında artmış insülin ve leptin seviyelerine benzer şekilde obezlerde kompensatuvar cevap olarak

irisinin arttığı ve irisin rezistansı tablosu olduğu bildirilmiştir (246). İrisin yüksek yağlı diyetle beslenenlerde meydana gelen insülin direncini, beyaz yağ dokusu ve fonksiyonları üzerinden ve enerji tüketimini artırarak düşürür (230,247,248). Kurdiova ve ark. diyabet gelişmeden önce kaslarda yüksek FNDC5 mRNA seviyelerini göstermişken, diyabet geliştikten sonra yağ dokuda ve plazmada FNDC5 mRNA seviyelerinin %40-50 oranında azaldığını belirtmiştir (249). Duan ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre STZ ile oluşturulmuş Tip 1 diyabet modelinde plazma irisin seviyesi, iskelet kası PGC1- α , FNDC5, UCP1 mRNA'ları kontrole göre düşük tespit edilmiştir. Uyguladıkları rekombinan irisin sonucunda Tip 1 diyabetik farelerde plazma insülin seviyelerinde artış ve plazma glukoz düzeylerinde anlamlı olarak düşüşe neden olmuştur. Bu çalışmayla irisin bazı tedavilere dayanak oluşturabileceklerini belirtmişlerdir (250).

Egzersiz, özellikle hipokampus olmak üzere sinir sisteminin işleyişi üzerinde faydalı etkilere sahip olarak bilinmekte ve bilişsel işlevlerin daha iyi performans göstermesine sebep olabilmektedir (251). Yapılan bir çalışmada düzenli ve orta düzey egzersizin fare nöronlarının proliferasyonunu ve farklılaşmasını arttırdığı, farelerin hayatta kalma sürelerini ise uzattığı bildirilmektedir (252). İrisin, merkezi sinir sistemi üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. FNDC5, serebellumun purkinje hücrelerinde ve kemirgen hayvanların hipokampusunda eksprese edilmektedir (21,253). Ayrıca FNDC5 ekspresyonundaki artış, hipokampustaki sinaptik plastisite ve nörojenez için en önemli sinyal moleküllerinden biri olan BDNF ekspresyonuyla pozitif korelasyon göstermektedir (21,254). FNDC5 ekspresyonunun eksikliği, fare embriyonik kök hücrelerinin nöronlara farklılaşmasını baskılamakta ve astrositlerin olgunlaşmasına ket vurmaktadır (255). Yapılan bir çalışmada irisinin farelerde hipokampal nörogenezi regüle ettiği ve farmakolojik irisin dozlarının (50-100 nM), fare hipokampal nöronal hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığını bildirmektedir (256). İrisin, serebral iskeminin fare modelinde Akt / ERK1 / 2 sinyal yoluyla TNF-a ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını bloke ederek oksidatif stresin sebep olduğu nöronal hasarı azaltmaktadır (257). Demans riski bulunan yetişkin gönüllülerde ise 10 haftalık fiziksel eğitimden sonra serum irisin ve BDNF seviyeleriyle dönemsel bellek arasında pozitif bir

korelasyon olduğu kaydedilmektedir (258). Yapılan egzersizlerin antidepresan olarak görev görebileceği ve serotonine ek olarak irisinin de bu etkiye katkıda bulunabileceği ve de miyokinin azalmış seviyelerinin duygudurum dalgalanmaları ile alakalı olabileceği belirtilmektedir (259).

Fiziksel aktivite azlığı, tip 2 DM, obezite, immün disfonksiyon, astım ve koroner kalp hastalığı gibi birçok kronik hastalığın gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmekte, bu patolojilerin çoğu kalıcı, kronik iltihaplanma ile ilişkili olarak düşünülmekte ve düzenli olarak yapılan orta düzeyde fiziksel aktivitenin immün sistemin işleyişini olumlu yönde etkileyebileceği ve sistemik inflamasyonu azaltabileceği ifade edilmektedir (260). Yapılan araştırmalar ile düzenli fiziksel egzersizin, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ederek ve salınan irisin miktarını artırarak, obez farelerde inflamatuvar bağırsak hastalıklarının semptomlarını hafifletebileceği gösterilmektedir (261). İrisinin makrofajlar üzerine etkileri ile alakalı yapılan in vitro çalışmalar, irisinin immünokompetan hücrelerin aktivasyonunu düzenlediğini, makrofajların aktivitesini ve proliferasyonunu arttırdığını, fagositoz yeteneklerini geliştirdiğini ve hücre canlılığını etkilemeden reaktif oksijen türlerinin üretimini azalttığını göstermektedir (262).



Şekil 23. İrisinin Vücuttaki Etkileri (12)

2.2.5 İrisin, Egzersiz ve RA İlişkisi

Bir otoimmün hastalık olan sedef hastalığında, irisin düzeylerinin ölçüldüğü kontrollü bir çalışmada, serum irisin düzeylerinin C-reaktif protein (CRP), yaş ve hastalık süresi ile önemli pozitif korelasyonlarının olduğu belirtilmiştir (263). Romatoid artrit hastalarında serum irisin düzeylerinin incelendiği kontrollü bir çalışmada ise düşük hastalık aktivitesi veya remisyonundaki hastalarda, yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara göre daha yüksek serum irisin düzeyi kaydedilmiştir (264).

Boström ve arkadaşları, farelerde 3 haftalık serbest tekerlek koşusu sonrası irisin seviyelerinde %65 artış saptarken, insanlarda ise 10 haftalık endurans egzersizi sonrası iki kat plazma seviyesinde artış saptamışlardır. Kas FNDC5 mRNA' sındaki orantısal artış da gösterilmiştir (10).

Yapılan bir araştırmada farelerin karaciğerinde, FNDC5 ekspresyonunun nasıl olduğunu araştırmak için, araştırmacılar adenovirus vektörleri ile farelerin karaciğerlerine FNDC5 enjekte etmişler ve farelerin adipoz dokularında FNDC5'in daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bilgiler doğrultusunda, bilinmeyen bir proteaz yolu ile FNDC5'den ayrılarak kana salgılanan irisin, beyaz adipoz dokuya ulaşarak bilinmeyen bir reseptör ile etkileşmekte ve beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşümünü sağlamaktadır. Bu sebep ile irisinin bir egzersiz proteini olduğu da düşünülmektedir. İrisin, yağ yıkım sürecinde ATP'yi bloke ederek ısı üretimine neden olur (265).

Daskalopoulou ve arkadaşları tarafından, sağlıklı genç bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, egzersizin şiddeti arttıkça egzersiz sonrası kana salınan irisinin de arttığı, laktat ve irisin düzeylerinin korele olduğu ve her ikisinin de iş yükü arttıkça arttığı gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak irisin artış miktarının kas ATP seviyesi ya da kas gerginlik miktarı ile düzenleniyor olabileceğini öne sürmüşlerdir (266).

Huh ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada sağlıklı ve metabolik sendromlu kişilerde yoğun ve ılımlı endurans egzersizi ile rezistans egzersizinin oluşturduğu bazal plazma irisin düzeyleri değerlendirilmiştir. Üç egzersiz şeklinde

de serum irisin seviyesinde anlamlı artışlar saptanmış ancak en çok artış rezistans egzersizinde görülmüştür. İrisinin egzersize cevabında artış olmakla birlikte metabolik sendromlu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (267).

Lecker ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sistolik kalp yetmezliği olan 24 hastaya düşük ve yüksek aerobik performans uygulanmış, yüksek aerobik performans yapanlarda FNDC5 m-RNA miktarlarında artış olduğu tespit edilmiştir (268).

Başka bir çalışmada irisinin ısı ile mi yoksa egzersizle mi daha çok salındığını belirlemek amacıyla; 45 dakika egzersiz ya da 45 dakika duş uygulanmış, egzersiz ve duş sonrası irisin miktarlarında artış olduğu belirlenmiş, ayrıca duş alma ile daha fazla irisinin dolaşıma ve tükürüğe geçtiğini de belirtmişlerdir. İrisin artışının obez deneklerde daha çok olduğu tespit edilmiştir (269).

Nygaard ve arkadaşları, orta düzeyde antrene sağlıklı kişilerde yürüttükleri çalışmada, hem 60 dakikalık aerobik egzersizden sonra hem de yine 60 dakikalık yoğun bir anaerobik egzersizden sonra irisin seviyelerinin arttığını göstermişlerdir (270).

Raschke ve arkadaşları ise endürans ve güçlendirme egzersizi yaptırdıkları deneklerden aldıkları iskelet kası biyopsilerindeki FNDC5 m-RNA miktarlarının egzersiz öncesi ve sonrasına göre değişmediği ve dolayısıyla farelerde görülen faydalı etkinin insanlar için geçerli olmadığını bildirmişlerdir (271).

Literatürde çok sayıda çalışma egzersiz parametrelerinin farklı kombinasyonlarının irisin miktarına etkisini incelemiş olmasına rağmen bu çalışmalardaki heterojenite sonuçları birlikte yorumlamayı güçleştirmektedir (229).

2.3 BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)

2.3.1 Tanımı

Nörotrofinler, nöronal sağkalım, işlev, gelişim ve plastisitede çok önemli rolü olan düzenleyici faktörlerdir (272). Nörotrofin ailesinin beyinde en yaygın bulunan üyesi olan BDNF, ağırlıklı olarak nöronlardan sentezlenir (273). Özellikle hayatın erken dönemlerinden başlayarak nörogenez, nöron proliferasyon ve migrasyon, akson ve dentrin dallanması, sinaptik ileti, nöronal uyarılma, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin uyarılması ve salıverilmesi, sinaptik formasyon, beyin plastisitesinde özellikle öğrenme gibi aktiviteye bağlı, nöron sağkalımı ve korunmasında önemli fonksiyonları mevcuttur (274,275). Nöron aktivitesiyle korele olarak BDNF üretim ve salınımında artış belirlenmiştir. Nöron aktivitesi uyaran ile alakalıdır. Uyaran yetersizliğinde nöron aktivite kaybı, BDNF düzeylerinde azalma ve apoptoz gözlenir (276). BDNF kan beyin bariyerini geçebilmektedir (277). Santral sinir sistemindeki BDNF seviyeleriyle serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı derecede korelasyon saptanmıştır (278).

BDNF, özellikle korteks ve hipokampus başta olmak üzere, beyin bölgelerinde GABAerjik sinyallerin anahtar düzenleyicisidir. GABAerjik nöronların gelişimi ve GABA ile ilgili proteinlerin üretimini arttırmaktadır. BDNF'nin GABAerjik nöron aksonlarının uzaması ve dallanmasında da etkili olduğu gösterilmiştir (279). Presinaptik GABAerjik nöron terminallerinde sintaksin, sinaptobrevin, sinaptofizinin sentezini arttırmakta ve GABA sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan Glutamik Asit Dekarboksilaz 67'nin upregülasyonunu sağlamaktadır (279,280). Postsinaptik olarak da GABA A reseptörlerini upregüle etmektedir (279).

2.3.2 BDNF'nin Vücuttaki Etkileri

BDNF nörojenezi indükler, nörodejenerasyona karşı korur ve hipokampus içindeki nöral plastisiteyi pozitif yönde etkileyerek öğrenme ve hafızanın iyileşmesine sebep olur. Aksine, düşük BDNF konsantrasyonları, şiddetli depresyon ve Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere nöropsikiyatrik patolojiler için riski artırılabilir (281). Alzheimer olan hastaların parietal korteksi ve

hipokampusu, daha az BDNF içerir (282). Depresyon, şizofreni, demans, parkinson hastalığı, multiple skleroz ve anoreksi olan hastalarda dolaşımdaki BDNF önemli derecede düşüktür (17,283).

BDNF salınımının iskemik kalpte artış gösterdiği ve kalbi iskemik hasardan koruduğu bilinmektedir (284). 31'i akut koroner sendromlu ve 19'u kontrol grubu olmak üzere 50 kişide yapılan bir çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda hem NGF hem de BDNF kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ayrıca bu gözlem bu nörotrofinlerin insan koroner aterosklerozunda rol oynadığı hipotezini de desteklemektedir (285).

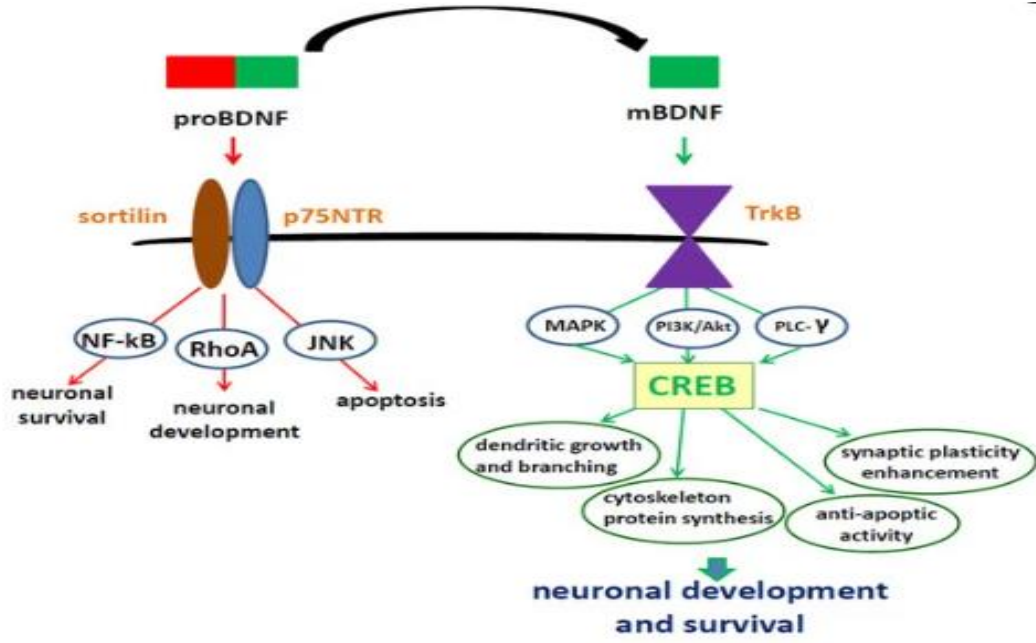
Nörotrofinler ve angina pectoris ile alakalı yapılan 885 angina pectorisli hastanın katıldığı bir çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri ile serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Plazma BDNF düzeyiyle trigliserid düzeyi, LDL kolesterol, DM varlığı, fibrinojen düzeyi, erkek cinsiyet ve yaş arasında ters orantılı bir ilişki saptanırken; HDL kolesterol ve trombosit sayısı ile doğru orantılı bir ilişki tespit edilmiştir. Çalışma esnasında hastaların %15.2'si major kardiyak olay geçirirken %10.5'i ölmüştür. Plazma BDNF seviyelerinin bağımsız olarak 4 yıllık major kardiyak olay ve mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak angina pectorisli hastalarda kardiyak risk faktörleri ile serum BDNF düzeylerinin ilişkili olduğu, gelecekteki kardiyak olay ve mortalite ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (286).

Evre I-III fonksiyonel kapasiteye sahip kalp yetersizliği bulunan 58 hastanın alındığı bir çalışmada BDNF seviyelerinin kalp yetersizliği bulunan hastalardaki prognostik önemi araştırılmıştır. Hastalar yaklaşık 20.3 ay süre ile takip edilerek kalp yetersizliği sebebiyle yeniden yatış ve kardiyak nedenli ölümler incelenmiştir. Yüksek serum BDNF seviyeleriyle karşılaştırıldığında, düşük serum BDNF seviyelerinin yüksek oranlarda advers olaylarla ilgili olduğu gösterilmiştir. Azalmış serum BDNF düzeyi, kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyak sebebiyle ölüm ve KY nedenli yeniden yatış ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Multivaryant analizler neticesinde serum BDNF seviyesinin advers olaylar açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (287).

Yapılan bir başka çalışmada plazma BDNF seviyeleri Tip2 DM hastalarında ve obezlerde düşük bulunmuştur. BDNF seviyesinin açlık kan şekeri ile ilişkili olduğu ancak insulin ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. BDNF salınımının kan glukoz seviyesinin yükselmesi ile inhibe olduğu saptanmıştır. Normal glukoz seviyelerinde, insulin miktarının artışı BDNF salınımında herhangi bir inhibisyon yaratmamıştır. Düşük BDNF seviyeleri bozuk glukoz metabolizması ve Tip2 DM patogeneziyle ilişkilidir (288).

Literatürde en çok atopik dermatit olmak üzere psöriasis, vitiligo, kutanöz lupus, alopesi areata hastalarında BDNF düzeyiyle yapılan çalışmalar mevcuttur. Erişkin atopik dermatit hastalarıyla yapılan çalışmalarda BDNF seviyelerinin atopik dermatit hastalarında kontrol gruplarına göre anlamlı biçimde yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda hastalık şiddeti ile korele olduğu ortaya konmuş ve serum BDNF seviyelerinin hastalık şiddetini göstermede faydalı bir belirteç olduğu bildirilmiştir (289,290). Atopik dermatitli çocuk hastalar ile yapılan bir çalışmada da serum BDNF düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve hastalık şiddeti ile korele olduğu tespit edilmiştir (291).

BDNF seviyesi bakılan bir diğer dermatolojik hastalık olan kronik ürtiker ile alakalı farklı sonuçlar vardır. Kronik ürtiker ile BDNF seviyeleri arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra, kronik ürtikeri bulunan hastaların BDNF düzeylerinin hem serumda hem de deride sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (292). Psöriasis BDNF ilişkisini araştıran çalışmalarda da farklı neticeler mevcuttur. Psöriasis hastalarında serum BDNF düzeyinin azaldığını gösteren çalışmaların yanında, bazılarında ise BDNF düzeyinde farklılık saptanmamıştır (290,293).



Şekil 24. BDNF Etki Mekanizması (294)

2.3.3 BDNF, Egzersiz ve RA İlişkisi

Romatoid artritteki (RA) nöropsikiyatrik değişiklikler, muhtemelen bilişsel alanlardaki azalmış BDNF düzeylerinin sonucudur. Nöroinflamasyon ve beyin proinflamatuvar sitokin seviyelerindeki yükselme, hem nöronlar hem de serebral endotelial hücreler tarafından BDNF sentezini azaltabilir. Buna karşılık, düşük endotelial BDNF seviyeleri, NO üretimini engeller ve böylece endotelial disfonksiyonu güçlendirir. Hareketsiz davranış, iskelet kasları tarafından miyokinlerin (irisin gibi) üretimini azaltarak, beyindeki BDNF seviyelerindeki azalmaya katkı sağlar (20). Yapılan çalışmalar, egzersizin beyinde BDNF sentezini arttırarak, bilişsel fonksiyonlar ve hafıza üzerine olumlu yönde etkilerinin olduğunu göstermiştir (21,22).

Cheon ve arkadaşları depresyonu olan RA hastalarında hastalık aktivitesi, proinflamatuvar sitokin düzeyi ve nörotrofinleri incelemişler, BDNF düzeyinin depresyonu olan RA hastalarında anlamlı olarak daha düşük olduğunu görmüşlerdir. Depresyon, aynı zamanda yorgunluk düzeyi, BDNF'nin düşük ekspresyonu ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğinde bozulma ile ilişkili yüksek RA hastalık aktivitesi ile de ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık

proinflatuar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, TNF-alfa) seviyesi ile depresyon arasında ilişkili bulunamamıştır (295).

İnsanlar üzerinde yapılan birçok çalışma fiziksel aktivitenin BDNF düzeylerini arttırdığına dair önemli deliller sunmaktadır (296,297). Çalışmalarda sağlıklı kişilerde egzersiz yoğunluğu ile BDNF seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (298). Egzersiz ile dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri artar ve IGF-1 de hipokampusta BDNF sentezini ve sekresyonunu uyarır. Bu da hipokampal öğrenme ve belleği geliştirir (299).

Egzersize bağlı periferik faktörlerin uyku düzenlenmesindeki rolünün incelendiği bir çalışmada, hayvanlarda uyku derinliğini arttırdığı gösterilen miyokin beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi sinyal moleküllerinin kan konsantrasyonlarını artırır. Burada gözden geçirildiği gibi, BDNF ve diğer kas kaynaklı faktörlerin, egzersizin uykuyu teşvik edici etkilerine katkıda bulunması muhtemeldir (300).

Coelho ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 10 haftalık kuvvet egzersizinin (1 maksimum tekrarın %75'i, 8 tekrar) ardından bazal dolaşımdaki BDNF'nin önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (301).

Farklı egzersiz yoğunluklarını karşılaştıran çalışmalar, yüksek yoğunluklu egzersizin düşük yoğunluklu egzersize oranla serum BDNF seviyesini daha belirgin arttırdığını gösterdi (298,302,303).

Gomez-Pinilla ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, sıçanlarda 5 gün, günde 30 dakika yapılan treadmill egzersizinin spinal kordda ve soleus kasında BDNF düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (304).

Park ve arkadaşları, periferik sinir yaralanması olan farelerde 6 hafta boyunca treadmill egzersizi yaptırdıktan sonra, serum ve kastaki BDNF artışlarının sinirdeki rejenerasyon oranı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (305).

Ilha ve arkadaşları, paraplejik sıçan modellerinde 9 hafta uyguladıkları koşu bandında adım atma antrenmanı sonrası soleus kasındaki BDNF düzeyleri ile kas

kütlesi ve miyofibril kesit alanı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (306)



III.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışma Tasarımı

Çalışmamız; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ), Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda tek merkezli olarak yürütülen, prospektif, kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ) Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 21.TUS.001 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışmaya alınan RA hastaları, rastgele olarak iki gruba dağıtıldı. 1.grup 40 hasta olup ev egzersiz programı verilirken, 2.grup 33 hastadan oluşup ev egzersiz programına ek olarak KPR ünitesinde aerobik egzersiz programı verildi. 3.grup 78 hasta olup sadece sağlıklı erişkinleri içeriyordu. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi bitimi 4.haftada; DAS28 ESR VE DAS28 CRP (RA Hastalık Aktivite Skoru), SF-36 (Yaşam Kalitesi Ölçeği), Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, Yorgunluk Şiddet Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği, Serum İrisin ve BDNF düzeyleri olmak üzere toplam iki kez değerlendirildi. DAS28 skorlaması hariç değerlendirme parametreleri sağlıklı erişkinler (3. Grup) için sadece bir kez uygulandı.

3.2 Hastaların Seçimi

Çalışmaya 2010 ACR/EULAR tanı kriterlerine göre romatoid artrit tanısı konulmuş olan ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı romatoloji polikliniğinde takip edilen, toplamda 73 hasta dahil edilmiştir.

Aşağıdaki dahil edilme kriterlerini karşılayan RA'lı olgular rastgele olacak şekilde iki farklı tedavi grubuna alındı. Üçüncü grup ise sağlıklı erişkinlerden oluşturuldu. Birinci gruba ev egzersizleri verilirken, ikinci gruba ev egzersizlerine ek olarak ayaktan aerobik egzersiz programı verilmiştir.

3.3 Hastaların Dahil Edilme Kriterleri:

2010 ACR/EULAR tanı kriterlerine göre romatoid artrit tanısı konulmuş olan, 20-60 yaş arasındaki, kadın ve erkek cinsiyet, Hastalık Aktivite Skoru (DAS28-Disease Activity Score) ≤ 3.2 (düşük hastalık aktivitesi veya remisyon) olan stabil hastalar (son 3 ayda anti-romatizmal ilaçlarda veya steroid dozunda değişiklik yapılmayan), son 3 ay içerisinde haftada en az 3 gün düzenli fiziksel aktivite yapmayanlar, egzersiz yapmayı etkileyecek herhangi bir ortopedik, nörolojik veya mental hastalığa sahip olmayan hastalar dahil edilmiştir. Sağlıklı gruba ise tanı konmuş herhangi bir romatolojik hastalığı veya yakınması olmayan, 20-60 yaş arası, kadın ve erkek cinsiyette 78 sağlıklı erişkin dahil edildi.

3.4 Hastaların Dışlanma Kriterleri:

Aktif malignite ve/veya son 5 yıl içinde malignite öyküsü olanlar, kontrol edilemeyen kardiyopulmoner hastalık (ciddi hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, ileri evre kalp yetmezliği, sol ventrikül çıkışında belirgin obstrüksiyon, dissekan anevrizma, emboli veya tromboflebit öyküsü gibi) tanısı olanlar, anstabil anjina pectoris, tehlikeli kardiyak aritmiler ve son 3 ay içerisinde miyokard enfarktüsü nedeniyle kardiorespiratuvar uygunluk eğitimi tolere edemeyenler, gebelik varlığı veya yakın zamanda gebelik planlayanlar, son altı ay içerisinde majör cerrahi öyküsü (eklem cerrahisi dahil) olanlar hariç tutuldu.

3.5 Bilgilendirme ve Onam

Çalışma, öncesinde Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2021/120 kodu ile onay alınarak gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar, çalışma protokolüne uygun olarak önceden hazırlanan “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” ile çalışmanın amacı, süresi, araştırma kapsamında uygulanacak olan tedavi yöntemleri, takiplerde karşılaşılabilecek olası yan etkiler ve sorunlar hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalara Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalatılarak yazılı olarak onamı alındı.

3.6 Hastaların Değerlendirilmesi ve Sonuç Değerlendirme Ölçütleri

Hastalar tedavi başlangıcında ve tedavi bitiminde (4.hafta) olmak üzere toplam iki defa, bu çalışma için düzenlenen hasta değerlendirme formunda yer alan parametreler ile değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özelliklerini içeren verileri; isim ve soyisim, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, eğitim düzeyi, sigara ve alkol kullanımı, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar, ek komorbidite varlığı, telefon ve adres bilgileri sorgulandı.

DAS 28 (Disease Activity Score- Hastalık Aktivite Skoru): RA Hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanıldı. DAS 28, 28 eklemden (omuzlar, dirsekler, el bilekleri, MKFler, PİFler ve diz eklemleri) hassas ve şiş olan eklem sayılarını, kan sedimentasyon-ESR (mm/saat) veya CRP (mg/litre) değerini ve hasta global değerlendirmesini (VAS) (0 ile 100 arasında; 0-Hayal edilebilecek en iyi sağlık durumu, 100 - Hayal edilebilecek en kötü sağlık durumu) içeren 4 parametreden oluşan bir skaladır. DAS 28 toplam skoru not edildi. DAS 28 için elde edilen yüksek değerler hastalık aktivitesinin arttığını göstermektedir (143).

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ): Uyku kalitesi, yedi alanı ölçerek yetişkinlerde uyku düzenini ve kalitesini ölçen Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) kullanılarak ölçüldü. Bu indeks; öznel uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, alışılmış uyku verimliliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve son bir aydaki gündüz işlev bozukluğunu içermektedir. PUKİ toplam değeri ve her alt parametre ayrı ayrı hesaplanarak kaydedildi. PUKİ'ye göre, "iyi uyuyanlar" $PUKİ \leq 5$ ve "kötü uyuyanlar" $PUKİ > 5$ olarak tanımlanmaktadır (307).

Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ): Yorgunluk değerlendirilmesi amacıyla RA hastalarında da sık kullanılan ölçeklerden birisidir. Bu ölçekte 1-7 arasında ölçeklendirilen toplamda 9 soru bulunmaktadır. Bu ölçeğin puanı, 9 sorudan elde edilen toplam skor 9'a bölünerek hesaplanır. Bu ölçekte; 2.8'in altındaki skorlar normal kabul edilirken, 2.8 - 6.1 arası yorgun, 6.1'in üzeri ise kronik yorgun olarak değerlendirilir (308).

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): Son bir hafta içerisinde kişinin ruh durumunu gösteren en iyi ifade işaretlenir. Depresyonla ilgili duygusal, bilişsel ve motivasyonel boyutlarda gözlenen negatif semptomların şiddetini ölçen 21 madde içerir. Her maddeye 0-3 arasında puan verilir. Toplam 63 puandır. 0-13 puan arası normal, üstü değerler depresyon şiddetine göre sınıflandırabilir. Ölçek, RA hastalarında da yaygın olarak kullanılmaktadır (309).

Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu (Short Form (SF)-36): Yaşam kalitesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan ölçeklerden biridir. Ölçek, 36 madde ve 8 alt boyuttan oluşmaktadır. Bu boyutlar fiziksel işlevsellik, sosyal işlevsellik, fiziksel problemlere bağlı rol kısıtlamaları, emosyonel problemlere bağlı rol kısıtlamaları, ağrı, enerji seviyesi/vitalite/canlılık, ruhsal sağlık ve genel sağlık algısıdır. Ölçek, her bir alt boyut için ayrı ayrı toplam puan verir. Alt boyutlar sağlığı 0 ila 100 arasında değerlendirmektedir. Kötü sağlık durumunu “0 puan” ifade ederken, iyi sağlık durumunu “100 puan” ifade etmektedir (310).

6 Dakika Yürüme Testi (6DYT): Bisiklet ergometrisi uygulanacak olan hastalara 40 metrelik bir koridorda 6 dakika yürüme testi uygulanarak yürüme mesafeleri, başlangıç ve bitiş tansiyon, kalp hızı, oksijen saturasyonu değerleri kaydedildi (311).

Borg Skalası: Bisiklet ergometrisi uygulanan hastalarda egzersiz şiddetinin sözlü ifadesinin sayısal olarak ifade edilmesidir. Kişilerin direkt karşılaştırılmasına imkan verir. 6 ila 20 arası değerlendirilir. 7 çok çok hafif, 9 çok hafif, 11 oldukça hafif, 13 biraz zor, 15 zor, 17 çok zor, 19 çok çok zor şeklinde sıralanır. <12 maksimum kalp hızının %40-60’ına, 12-13 maksimum kalp hızının % 60-75’ine, 14-16 maksimum kalp hızının % 75-90’ına karşılık gelmektedir (312).

Rutin kan parametreleri ve biyobelirteçlerin ölçümü: Hastaların ayrıca rutin takiplerinde istenilen kanda BUN, kreatinin, AST, ALT, hemogram, sedimentasyon ve CRP tetkiklerine ek olarak RF ve anti-CCP sonuçları kaydedildi. Hastaların tedavi başlangıcında ve tedavi bitiminde (4.hafta) sabah 08:00-10:00 saatleri arasında alınan kan numuneleri ile serum BDNF ve İrisin

düzeyleri ELİSA kiti ile bakıldı. Sağlıklı erişkin grubundan ise sadece bir defaya mahsus sabah 08:00-10:00 saatleri arasında kan numunesi alındı ve çalışma grubu hastalarla bazalde serum BDNF ve irisin düzeyleri arasında fark olup olmadığına bakıldı.

Hastalar tedavi başlangıcında ve tedavi bitiminde(4.hafta) olmak üzere toplam 2 kez aynı hekim tarafından değerlendirildi. Tüm hastalara her değerlendirmede, hasta değerlendirme formunda yer alan tüm parametreler bakıldı. Sağlıklı gruba ise sadece bir kez çalışma başlangıcında değerlendirme parametreleri bakıldı.

3.7 Serum İrisin ve BDNF Düzeyi Ölçümü

Hastalardan 10 ml'lik jelli Vacutainer SST tüpe (Becton Dickinson, France) venöz kan örnekleri alındı. 30 dk bekletildikten sonra 2000 g'de +4 °C'de 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan serum örnekleri eppendorf tüplerine ayrılarak testler çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı.

Serumda İrisin ve BDNF ölçümleri BT-LAB marka Human İrisin ve BDNF Elisa kitleri ile yapıldı (BT Lab Bioassay Technology Laboratory, Zhejiang, China). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

3.8 Hastalara Uygulanan Tedavi Protokolü

2010 ACR/EULAR tanı kriterlerine göre romatoid artrit tanısı konulmuş olan ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde takip edilen 20-60 yaş arasında toplamda 73 RA hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 78 sağlıklı erişkin çalışmaya dahil edildi. Yukarıda tanımlanan dahil edilme kriterlerini karşılayan RA'lı hastalar rastgele olacak şekilde 2 farklı egzersiz grubuna ayrıldı. 40 hasta içeren 1. Gruba sadece ev egzersiz programı verildi. 33 hasta içeren 2. Gruba ise ev egzersiz programına ek olarak ayaktan aerobik egzersiz programı verildi. Her 2 gruba da ev egzersiz programı olarak EHA egzersizleri ve büyük kas gruplarına

yönelik güçlendirme egzersizleri (abdominal kaslar, erektör spina, hamstring, kuadriiceps, kalça fleksörleri, boyun gövde ve tüm ekstremitelere yönelik güçlendirme egzersizleri gibi) verildi. 2.gruba ev egzersiz programına ek olarak 4 hafta süresince, haftada 5 gün, toplam 20 seans kardiyopulmoner rehabilitasyon ünitesinde bisiklet ergometrisi uygulandı. Bisiklet ergometrisi öncesinde her hastaya büyük kas gruplarına yönelik güçlendirme egzersizleri içeren fitness programı (abdominal kaslar, erektör spina, hamstring kuadriiceps, kalça fleksörleri, boyun gövde ve tüm ekstremitelere yönelik güçlendirme egzersizleri gibi) verildi.

Hastalara KPR (kardiyopulmoner rehabilitasyon) ünitesinde uygulanacak bisiklet ergometrisi öncesinde ve sonrasında 6 dakika yürüme testi (6 DYT) yapıldı. Aerobik egzersiz, rehabilitasyon ünitemizde bulunan bisiklet ergometri cihazında (Ergoline, Ergoline GmbH, Almanya) opticare yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Egzersiz öncesi hastanın adı, soyadı, doğum tarihi sisteme kaydedildi. Hastaların egzersiz esnasında arteriyel tansiyon değerleri, kalp hızı, oksijen saturasyonu değerleri kaydedildi. Hastaların egzersiz şiddeti, orta yoğunlukta olup maksimum kalp hızı (220-yaş) ve istirahat kalp hızına göre hesaplanan Karvonen formülü ile belirlendi. Hastaların zorlanma derecesi Borg skalasına göre 10-14/20 değerleri arasında değerlendirildi. Program öncesi 6 DYT kullanılarak verilebilecek maksimum yük hesaplandı. Egzersiz boyunca hesaplanan Wmax' ın % 60-80'i arasında güç uygulandı. 3 aşamadan oluşan egzersiz programında; Isınma aşamasında 3 dakika boyunca hastalara başlangıç olarak belirlenen yükün % 50'si verildi. Egzersiz aşamasında hastaya her bir dakikada, 20 saniye belirlenen yükün tamamı, 40 saniye ise belirlenen yükün 1/5'i olacak şekilde 20 dakikalık egzersiz programı uygulandı. Soğuma aşamasında ise yine 3 dakika boyunca belirlenen yükün 1/5'i verilerek egzersiz programı sonlandırıldı. Son olarak egzersiz programı sonunda borg skalası kullanılarak hastanın o seansta algıladığı egzersiz şiddeti hesaplandı, böylelikle bu değer bir sonraki seansın zorluk derecesinin belirlenmesinde fayda sağladı.

3.9 İstatiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows, sürüm 25 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında Pearson Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Verilerin dağılımının normalliğini analiz etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı.

Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Parametrik olmayan testlerde gruplar arasındaki farklılıklar Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Her grup içinde tekrarlanan ölçümleri/değerlendirmeleri karşılaştırmak amacıyla normal dağılım göstermeyen veriler için ölçümler arasında anlamlı fark olduğunda ikili karşılaştırmalar için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. Değerlendirme öncesi gruplar arası anlamlı fark saptanan parametrelerde yüzde değişim formülü oluşturularak tedavi öncesi ve sonrası skorları değerlendirildi.

Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde, normal dağılım göstermediği durumlarda Spearman Rho Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Nitel (kategorik) değişkenler için sayı ve yüzde; nicel değişkenler için ise aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma değerleri temel istatistikler olarak verilmiştir. Bu çalışma için sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek istatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK VERİLERİ

Çalışmaya 2010 ACR/EULAR tanı kriterlerini karşılayarak romatoid artrit tanısı konulmuş, hastalık aktivitesi düşük veya remisyonunda olan ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı romatoloji polikliniğinde takipli, 20-60 yaş aralığında toplam 73 RA hastası dahil edilmiştir. Hastalar 40 hasta ev egzersizleri (Grup 1), 33 hasta ev egzersizlerine ek olarak ayaktan aerobik egzersiz verilenler (Grup 2) olarak gruplara rastgele şekilde ayrılmıştır. 78 sağlıklı erişkinden ise (Grup 3) sadece tedavi başlangıcı öncesi, hasta grup ile klinik parametreler açısından karşılaştırılmak üzere ölçümler yapılmıştır.

Çalışmaya alınan 73 hastanın; 60'ı kadın (%82.1) ve 13'ü erkekti (%17.9). Sağlıklı gruba alınan 78 kişinin 57'si kadın (%73.1) ve 21'i erkekti (%26.9). Cinsiyet açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.233).

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması; RA+Ev egzersizi grubunda 51.38 ± 7.91 yıl, RA+KPR+Ev egzersizi grubunda 52.76 ± 7.29 yıl, sağlıklı grupta ise 50.51 ± 7.12 yıldır. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.223).

Çalışmaya alınan hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları, RA+Ev egzersizi grubunda 29.16 ± 4.30 kg/m², RA+KPR+Ev egzersizi grubunda 31.92 ± 6.38 kg/m², sağlıklı grupta ise 30.33 ± 5.36 kg/m² idi. Tedavi öncesinde gruplar arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.106).

Çalışmaya alınan 73 hastanın; 58'i sigara/alkol kullanmıyorken (%79.4), 15'i sigara/alkol kullanıyordu (%20.6). Sağlıklı gruba alınan 78 kişinin 58'i sigara/alkol kullanmıyorken (%74.4) ve 20'si sigara/alkol kullanıyordu (%25.6). Sigara/alkol kullanımı açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.754).

Çalışmaya alınan 73 hastanın; 3'ü okuryazar değilken (%4.1), 1'i okuryazar (%1.3), 52'si ilkokul mezunu (%71.2), 9'u ortaokul mezunu (%12.3), 8'i ise lise mezunuydu (%10.9). Sağlıklı gruba alınan 78 kişinin ise 1'i okuryazar değilken (%1.3), 3'ü okuryazar (%3.8), 43'ü ilkokul mezunu (%55.1), 8'i ortaokul mezunu (%10.3), 15'i lise mezunu (%19.2), 8'i üniversite mezunuydu (%10.3). Öğrenim durumu açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.104)

Çalışmaya alınan 73 hasta RA dışı komorbidite varlığı (DM, HT, KAH) açısından incelendiğinde; 52'sinde komorbidite yokken (%71.2), 21'inde komorbidite mevcuttu (%28.7). Sağlıklı gruba alınan 78 kişinin 43'ünde komorbidite yokken (%55.1), 35'inde komorbidite mevcuttu (%44.9). RA+Ev egzersizi grubunda 33 kişide (%82.5) komorbidite izlenmezken, 7 kişide (%17.5) komorbidite mevcuttu. RA+KPR+Ev egzersizi grubunda ise 19 kişide (%57.6) komorbidite izlenmezken, 14 kişide (%42.4) komorbidite mevcuttu. Komorbidite varlığı açısından hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p: 0.011).

Özetle; egzersiz uygulanan hasta grupları ile sağlıklı grup arasında yaş ve VKİ ortalama değerleri ile cinsiyet, öğrenim durumu, sigara/alkol kullanımı oranları açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma gruplarının demografik verilere göre karşılaştırılması

		RA+Ev egz. (Ort±SD) (n=40)	RA+KPR+Ev egz. (Ort±SD) (n=33)	Sağlıklı (Ort±SD) (n=78)	p
Yaş (yıl) (Ort±SD)		51.38±7.91	52.76±7.29	50.51±7.12	0.223
VKİ (kg/m²) (Ort±SD)		29.16±4.30	31.92±6.38	30.33±5.36	0.106
Cinsiyet	Kadın (n,%)	31 (%77.5)	29 (%87.9)	57 (%73.1)	0.233
	Erkek (n,%)	9 (%22.5)	4 (%12.1)	21 (%26.9)	
Sigara/alkol	Kullanmıyor (n,%)	32 (%80.0)	26 (%78.8)	58 (%74.4)	0.754
	Kullanıyor (n,%)	8 (%20.0)	7 (%21.2)	20 (%25.6)	
Öğrenim durumu	Okur Yazar Değil (n,%)	1 (%2.5)	2 (%6.1)	1 (%1.3)	0.104

Okur Yazar (n,%)	0 (%0.0)	1 (%3.0)	3 (%3.8)
İlkokul (n,%)	30 (%75.0)	22 (%66.7)	43 (%55.1)
Ortaokul (n,%)	6 (%15.0)	3 (%9.1)	8 (%10.3)
Lise (n,%)	3 (%4)	5 (%15.2)	15 (%19.2)
Üniversite (n,%)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	8 (%10.3)

p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, n: hasta sayısı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, RA: Romatoid Artrit, KPR: Kardiyo-Pulmoner Rehabilitasyon, *p<0.05

Çalışmaya alınan hastalar medikal tedavi açısından incelendiğinde; RA+Ev egzersizi grubunda 20 hasta DMARD monoterapisi kullanırken (%50.0), 15'i DMARD kombine tedavi (%37.5), 5'i ise anti-TNF tedavisi almaktaydı (%12.5). RA+KPR+Ev egzersizi grubunda ise 15 hasta DMARD monoterapisi kullanırken (%45.5), 14'ü DMARD kombine tedavi (%42.4), 4'ü ise anti-TNF tedavisi almaktaydı (%12.1). Medikal tedavi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.909).

Çalışmaya alınan 73 hasta RF/anti-CCP pozitifliği açısından incelendiğinde; RA+Ev egzersizi grubunda 9 hasta (%22.5) antikor negatifken, 31 hasta (%77.5) antikor pozitif (2 hasta düşük titrede (3 kattan az) pozitif, 29 hasta yüksek titrede pozitif (3 kattan fazla artış)). RA+KPR+Ev egzersizi grubunda ise 14 hasta (%42.4) negatifken, 19 hasta (%57.6) antikor pozitif (3 hasta düşük titrede (3 kattan az) pozitif, 16 hasta yüksek titrede pozitif (3 kattan fazla artış)). RF/anti-CCP pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.068).

Çalışmaya alınan hastalar RA hastalık süresi açısından incelendiğinde; RA+Ev egzersizi grubunun ortalama hastalık süresi 9.85±5.33 yıl, RA+KPR+Ev egzersizi grubunun ise 12.61±7.57 yıldır. Hastalık süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.126).

Çalışmaya alınan hastalar anti-CCP düzeyi açısından incelendiğinde; RA+Ev egzersizi grubunun ortalama anti-CCP düzeyi 253.8±209.9 U/mL, RA+KPR+Ev egzersizi grubunun ise 198.1±222.0 U/mL idi. Anti-CCP düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.226).

Çalışmaya alınan hastalar RF düzeyi açısından incelendiğinde; RA+Ev egzersizi grubunun ortalama RF düzeyi 125.90 ± 188.11 U/mL, RA+KPR+Ev egzersizi grubunun ise 69.21 ± 116.48 U/mL idi. RF düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p: 0.074$).

Özetle; Romatoid artrit grupları arasında medikal tedavi ve RF/anti-CCP pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmadı, ek olarak RA hastalık süresi, Anti CCP ve RF düzeyleri açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Romatoid artrit gruplarının medikal tedavi, hastalık süresi ve otoantikor düzeyleri açısından karşılaştırılması

		RA+Ev egz. (n=40)	RA+KPR+Ev egz. (n=33)	p
Medikal tedavi	DMARD-monoterapi (n,%)	20 (%50.0)	15 (%45.5)	0.909
	DMARD-kombine tedavi (n,%)	15 (%37.5)	14 (%42.4)	
	Anti-TNF (n,%)	5 (%12.5)	4 (%12.1)	
Anti-CCP/ RF (n,%)	Negatif (n,%)	9 (%22.5)	14 (%42.4)	0.068
	Pozitif (n,%)	31 (%77.5)	19 (%57.6)	
Hastalık süresi (yıl) (Ort±SD)		9.85±5.33	12.61±7.57	0.126
Anti CCP (U/mL) (Ort±SD)		253.8±209.9	198.1±222.0	0.226
RF (U/mL) (Ort±SD)		125.90±188.11	69.21±116.48	0.074

p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, n: hasta sayısı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, RA: Romatoid Artrit, KPR: Kardiyo-Pulmoner Rehabilitasyon, DMARD: Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar, Anti-TNF: Tümör Nekrozis Faktör inhibitörleri, Anti-CCP: siklik sitrülünize peptid antikorları, RF: Romatoid Faktör

4.2 KLİNİK PARAMETRELERİN EGZERSİZ TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI GRUP İÇİ VE GRUPLAR ARASI DEĞERLENDİRMELERİ

4.2.1. DAS28 CRP VE DAS28 ESR değerleri

Çalışmaya alınan hastaların hepsinin DAS28 skoru ≤ 3.2 (düşük hastalık aktivitesi veya remisyon) idi. Hastalar tedavi öncesi DAS28 skoru açısından incelendiğinde; RA+Ev egzersizi grubunun ortalama DAS28 ESR düzeyi 2.37 ± 0.76 , RA+KPR+Ev egzersizi grubunun ise 2.80 ± 0.89 idi. DAS28 ESR düzeyi her iki grupta da düşük hastalık aktivitesi veya remisyonunda olmasına rağmen ortalama değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$). RA+Ev egzersizi grubunun ortalama DAS28 CRP düzeyi 1.66 ± 0.67 , RA+KPR+Ev egzersizi grubunun ise 2.15 ± 0.90 idi. Yine DAS28 CRP düzeyi her iki grupta da düşük hastalık aktivitesi veya remisyonunda olmasına rağmen ortalama değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$).

Grup içi karşılaştırmalarda; RA+Ev egzersizi grubunda DAS28 ESR ve DAS28 CRP puanlarında bir miktar artış olduğu fakat egzersiz öncesi ve sonrası anlamlı fark yaratmadığı ($p > 0.05$), bununla birlikte RA+KPR+Ev egzersizi grubunda hem DAS28 ESR hem de DAS28 CRP puanlarının egzersiz sonrasında egzersiz öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ($p < 0.05$) belirlendi.

Gruplar arası karşılaştırmada ise egzersiz sonrası DAS28 ESR ve DAS28 CRP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı tespit edildi ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. RA+Ev egzersizi ve RA+KPR+Ev egzersizi gruplarının egzersiz öncesi ve sonrası grup içi ve gruplar arası DAS28 ESR ve DAS28 CRP değerleri açısından karşılaştırılması

	RA+Ev egz. (Ort±SD) (n=40)	RA+KPR+Ev egz. (Ort±SD) (n=33)	p2
DAS28 ESR (EÖ) (Ort±SD)	2.37±0.76	2.80±0.89	0.031*
DAS28 ESR (ES) (Ort±SD)	2.42±0.74	2.41±0.64	0.864
p1	0.451	0.003*	
DAS28 CRP (EÖ) (Ort±SD)	1.66±0.67	2.15±0.90	0.006*
DAS28 CRP (ES) (Ort±SD)	1.88±0.72	1.76±0.74	0.430
p1	0.051	0.011*	

p1: grup içi verilerin anlamlılık düzeyi, p2: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, n: hasta sayısı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, EÖ: egzersiz öncesi, ES: egzersiz sonrası, RA: Romatoid Artrit, KPR: Kardiyo-Pulmoner Rehabilitasyon, CRP: C-Reaktif Protein, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, *p<0.05

RA gruplarının egzersiz öncesi DAS28 ESR ve DAS28 CRP ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu için tedavi öncesi ve sonrası arasında DAS28 ESR ve DAS28 CRP değerlerinin yüzdelik değişim oranı hesaplanmıştır. Buna göre; RA+KPR+Ev egzersizi grubunda, RA+Ev egzersizi grubuna göre egzersiz tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grupları arasında DAS28 ESR ve DAS28 CRP değerlerinin yüzdelik değişim tablosu

	RA+Ev egz. (Ort±SD) (n=40)	RA+KPR+Ev egz. (Ort±SD) (n=33)	p
DAS28 ESR %lik değişim	0.06±0.29	-0.10±0.21	0.005*
DAS28 CRP %lik değişim	0.22±0.55	-0.12±0.29	0.002*

p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, n: hasta sayısı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, RA: Romatoid Artrit, KPR: Kardiyo-Pulmoner Rehabilitasyon, CRP: C-Reaktif Protein, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, *p<0.05

4.2.2. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi(PUKİ)

RA+Ev egzersizi grubunda uygulanan egzersiz tedavisi öncesi ve sonrası uyku kalitesine yönelik ölçek puanları karşılaştırıldığında; PUKİ total, Öznel uyku kalitesi, Uyku latansı, Uyku süresi, Alışılmış uyku etkinliği, Uyku bozukluğu, Uyku ilacı kullanımı ve Gündüz işlev bozukluğu puanlarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. RA+Ev egzersizi grubunda uygulanan egzersiz tedavisi öncesi ve sonrası Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi parametrelerinin karşılaştırılması

	Egzersiz öncesi (Ort±SD)	Egzersiz sonrası (Ort±SD)	<i>p</i>
PUKİ total	6.83±2.59	6.97±2.75	0.585
Öznel uyku kalitesi	0.90±0.63	1.00±0.67	0.248
Uyku latansı	1.03±0.92	1.00±0.90	0.796
Uyku süresi	0.80±0.82	0.95±0.90	0.222
Alışılmış Uyku etkinliği	2.63±1.00	2.65±0.94	0.705
Uyku bozukluğu	1.43±0.59	1.33±0.65	0.102
Uyku ilacı kullanımı	0.0±0.0	0.0±0.0	1.000
Gündüz işlev bozukluğu	0.05±0.31	0.05±0.31	1.000

Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

RA+KPR+Ev egzersizi grubunda uygulanan egzersiz tedavisi öncesi ve sonrası uyku kalitesine yönelik ölçek puanları karşılaştırıldığında; PUKİ total, Öznel uyku kalitesi, Uyku latansı, Uyku bozukluğu puanlarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ($p<0.05$), Uyku süresi, Alışılmış uyku etkinliği, Uyku ilacı kullanımı ve Gündüz işlev bozukluğu puanlarının ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadağı belirlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. RA+KPR+Ev egzersizi grubunda uygulanan egzersiz tedavisi öncesi ve sonrası Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi parametrelerinin karşılaştırılması

	Egzersiz öncesi (Ort±SD)	Egzersiz sonrası (Ort±SD)	p
PUKİ total	8.82±2.99	6.55±3.11	0.000*
Öznel uyku kalitesi	1.30±0.72	0.97±0.58	0.016*
Uyku latansı	1.61±0.99	0.91±0.94	0.000*
Uyku süresi	0.85±0.87	0.85±0.75	0.976
Alışılmış Uyku etkinliği	2.85±0.75	2.36±1.24	0.058
Uyku bozukluğu	1.91±0.46	1.36±0.69	0.000*
Uyku ilacı kullanımı	0.18±0.72	0.09±0.52	0.317
Gündüz işlev bozukluğu	0.12±0.54	0.0±0.0	0.180

Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, *p<0.05, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Egzersiz öncesi hasta ve sağlıklı grupların uyku kalitesine yönelik ölçek puanları karşılaştırıldığında; PUKİ total, Öznel uyku kalitesi, Uyku latansı, Alışılmış uyku etkinliği ve Uyku bozukluğu puanlarının hasta gruplarında sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı (p<0.05). Uyku süresi, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu açısından egzersiz öncesi dönemde hasta grupları ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 10).

Uygulanan egzersiz tedavileri sonrasında RA+Ev egzersizi ve RA+KPR+Ev egzersizi gruplarının uyku kalitesine yönelik ölçek puanları karşılaştırıldığında; PUKİ total, Öznel uyku kalitesi, Uyku latansı, Uyku süresi, Alışılmış Uyku etkinliği, Uyku bozukluğu, Uyku ilacı kullanımı, Gündüz işlev bozukluğu puanlarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı belirlenmiştir (p>0.05) (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve sağlıklı grupların egzersiz öncesi ve sonrası grupıçı ve gruplar arası Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksine yönelik puanlarının karşılaştırılması

	RA+Ev egz. (Ort±SD) (n=40)	RA+KPR+Ev egz. (Ort±SD) (n=33)	p2	Sağlıklı (Ort±SD) (n=78)	p3
PUKİ total (EÖ)	6.83±2.59	8.82±2.99	0.003*	4.55±2.82	0.000*
PUKİ total (ES)	6.98±2.75	6.55±3.11	0.671		
p1	0.585	0.000*			
Öznel uyku kalitesi (EÖ)	0.90±0.63	1.30±0.72	0.009*	1.28±0.50	0.002*
Öznel uyku kalitesi (ES)	1.00±0.67	0.97±0.58	0.941		
p1	0.248	0.016*			
Uyku latansı (EÖ)	1.02±0.92	1.61±0.99	0.014*	0.83±0.74	0.001*
Uyku latansı (ES)	1.00±0.90	0.91±0.94	0.647		
p1	0.796	0.000*			
Uyku süresi (EÖ)	0.80±0.82	0.85±0.87	0.826	0.63±0.80	0.304
Uyku süresi (ES)	0.95±0.90	0.85±0.75	0.785		
p1	0.222	0.976			
Alışılmış Uyku etkinliği (EÖ)	2.63±1.00	2.85±0.75	0.219	0.85±1.35	0.000*
Alışılmış Uyku etkinliği (ES)	2.65±0.94	2.36±1.24	0.293		
p1	0.705	0.058			
Uyku bozukluğu (EÖ)	1.43±0.59	1.91±0.46	0.000*	0.85±0.43	0.000*
Uyku bozukluğu (ES)	1.33±0.65	1.36±0.69	0.648		
p1	0.102	0.000*			
Uyku ilacı kullanımı (EÖ)	0.0±0.0	0.18±0.72	0.117	0.12±0.58	0.332
Uyku ilacı kullanımı (ES)	0.0±0.0	0.09±0.52	0.271		
p1	1.000	0.317			
Gündüz işlev bozukluğu (EÖ)	0.05±0.31	0.12±0.54	0.449	0.0±0.0	0.110
Gündüz işlev bozukluğu (ES)	0.05±0.31	0.0±0.0	0.364		
p1	1.000	0.180			

p1: hasta grupların grupıçı verilerinin anlamlılık düzeyi, p2: hasta grupların gruplar arası verilerinin anlamlılık düzeyi, p3: hasta ve sağlıklı gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, n: hasta sayısı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, EÖ: egzersiz öncesi, ES: egzersiz sonrası, RA: Romatoid Artrit, KPR: Kardiyo-Pulmoner Rehabilitasyon, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, *p<0.05

RA gruplarının egzersiz öncesi PUKİ total değeri ve bazı alt parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu için tedavi öncesi ve sonrası arasında PUKİ total değeri ve alt parametrelerinin yüzdelik değişim oranı hesaplanmıştır. Buna göre; RA+KPR+Ev egzersizi grubunda RA+Ev egzersizi grubuna göre PUKİ total, Öznel uyku kalitesi, Uyku latansı ve Uyku bozukluğu alt parametrelerinin yüzdelik değişim oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0.05$). Uyku süresi, Alışılmış uyku etkinliği, Uyku ilacı kullanımı ve Gündüz işlev bozukluğu alt parametrelerinin yüzdelik değişim oranlarında ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta grupları arasında PUKİ total değeri ve alt parametrelerinin değerlerinin yüzdelik değişim tablosu

	RA+Ev egz. (Ort±SD) (n=40)	RA+KPR+Ev egz. (Ort±SD) (n=33)	p
PUKİ total %	0.04±0.28	-0.23±0.31	0.000*
Öznel uyku kal. %	0.01±0.49	-0.28±0.38	0.004*
Uyku latansı %	0.00±0.59	-0.42±0.50	0.007*
Uyku süresi %	0.08±0.59	-0.25±0.52	0.065
Alışılmış uyku etk. %	-0.04±0.20	-0.19±0.40	0.080
Uyku bozukluğu %	-0.06±0.30	-0.28±0.32	0.001*
Uyku ilacı kullanımı %	0.0±0.0	-0.50±0.70	0.157
Gündüz işlev bozukluğu %	0.0±0.0	-1.0±0.0	0.157

p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, n: hasta sayısı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, RA: Romatoid Artrit, KPR: Kardiyo-Pulmoner Rehabilitasyon, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, * $p<0.05$

4.2.3. Yorgunluk Şiddet ve Beck Depresyon Ölçeği

RA+Ev egzersizi grubunda uygulanan egzersiz tedavisi öncesi ve sonrası depresyon ve yorgunluğa yönelik ölçek puanları karşılaştırıldığında; tedavi sonrası dönemde Beck depresyon puanlarının, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir ($p<0.05$). Yorgunluk şiddet ölçeği

puanlarının ise tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. RA+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve sonrası Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) puanlarının karşılaştırılması

	Egzersiz öncesi (Ort±SD)	Egzersiz sonrası (Ort±SD)	<i>p</i>
YŞÖ	3.14±2.06	3.19±1.77	0.638
BDÖ	5.48±4.90	4.40±4.53	0.021*

p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, * $p<0.05$

RA+KPR+Ev egzersizi grubunda uygulanan egzersiz tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında; Yorgunluk şiddet ve Beck depresyon puanlarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. RA+KPR+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve sonrası Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) puanlarının karşılaştırılması

	Egzersiz öncesi (Ort±SD)	Egzersiz sonrası (Ort±SD)	<i>p</i>
YŞÖ	4.10±1.71	2.61±2.60	0.000*
BDÖ	8.09±5.81	2.42±4.06	0.000*

p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, * $p<0.05$

Egzersiz öncesi hasta ve sağlıklı grupların yorgunluk ve depresyona yönelik ölçek puanları karşılaştırıldığında; Yorgunluk şiddet ve Beck depresyon puanlarının, hasta gruplarda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 14).

Uygulanan egzersiz tedavileri sonrasında RA+Ev egzersizi ve RA+KPR+Ev egzersizi gruplarının yorgunluk ve depresyona yönelik ölçek puanları karşılaştırıldığında; Beck depresyon puanlarının, RA+Ev egzersizi grubunda

RA+KPR+Ev egzersizi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Yorgunluk şiddet puanlarının ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta ve sağlıklı grupların egzersiz öncesi ve sonrası grup içi ve gruplar arası Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) puanlarının karşılaştırılması

	RA+Ev egz. (Ort±SD) (n=40)	RA+KPR+Ev egz. (Ort±SD) (n=33)	p2	Sağlıklı (Ort±SD) (n=78)	p3
Yorgunluk şiddet ölçeği (EÖ)	3.14±2.06	4.10±1.71	0.044*	3.02±1.88	0.022*
Yorgunluk şiddet ölçeği (ES)	3.19±1.77	2.61±2.60	0.060		
p1	0.638	0.000*			
Beck depresyon ölçeği (EÖ)	5.48±4.90	8.09±5.81	0.036*	2.79±2.88	0.000*
Beck depresyon ölçeği (ES)	4.40±4.53	2.42±4.06	0.033*		
p1	0.021*	0.000*			

p1: hasta grupların grup içi verilerinin anlamlılık düzeyi, p2: hasta grupların gruplar arası verilerinin anlamlılık düzeyi, p3: hasta ve sağlıklı gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, n: hasta sayısı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, EÖ: egzersiz öncesi, ES: egzersiz sonrası, RA: Romatoid Artrit, KPR: Kardiyo-Pulmoner Rehabilitasyon, * $p<0.05$

RA gruplarının egzersiz öncesi Beck depresyon ve yorgunluk şiddet ölçek puanları ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu için tedavi öncesi ve sonrası arasında Beck depresyon ve yorgunluk şiddet ölçek değerlerinin yüzdelik değişim oranı hesaplanmıştır. Buna göre; RA+KPR+Ev egzersizi grubunda, RA+Ev egzersizi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme olduğu saptanmıştır ($p: 0.000$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta grupları arasında Beck depresyon ve yorgunluk şiddet ölçek değerlerinin yüzdelik değişim tablosu

	RA+Ev egz. (Ort±SD) (n=40)	RA+KPR+Ev egz. (Ort±SD) (n=33)	p
YŞÖ %	0.29±1.24	-0.37±0.52	0.000*
BDÖ %	-0.21±0.40	-0.68±0.36	0.000*

p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, n: hasta sayısı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, RA: Romatoid Artrit, KPR: Kardiyo-Pulmoner Rehabilitasyon, YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, *p<0.05

4.2.4. Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu (Short Form (SF)-36)

RA+Ev egzersizi grubunda uygulanan egzersiz tedavisi öncesi ve sonrası yaşam kalitesine yönelik ölçek puanları karşılaştırıldığında; Fiziksel fonksiyon, Fiziksel rol kısıtlılığı, Emosyonel rol kısıtlılığı, Vitalite, Mental sağlık, Sosyal fonksiyon, Ağrı ve Genel sağlık puanlarının istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı belirlenmiştir (p>0.05) (Tablo 16).

Tablo 16. RA+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve sonrası SF-36 yaşam kalitesi ölçeği parametrelerinin karşılaştırılması

	Egzersiz öncesi (Ort±SD)	Egzersiz sonrası (Ort±SD)	p
Fiziksel fonksiyon	77.13±18.56	78.75±18.66	0.344
Fiziksel rol kısıtlılığı	70.63±43.44	73.13±41.36	0.458
Emosyonel rol kısıtlılığı	95.83±18.80	96.68±16.52	0.655
Vitalite	49.68±18.66	46.75±16.77	0.086
Mental sağlık	62.48±13.58	61.88±13.65	0.419
Sosyal fonksiyon	95.68±11.09	97.23±9.12	0.257
Ağrı	72.50±25.38	73.20±26.32	0.896
Genel sağlık	58.88±25.05	57.38±24.65	0.346

p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon

RA+KPR+Ev egzersizi grubunda uygulanan egzersiz tedavisi öncesi ve sonrası yaşam kalitesine yönelik ölçek puanları karşılaştırıldığında; Fiziksel fonksiyon, Vitalite, Mental sağlık, Ağrı, Genel sağlık ve Sosyal fonksiyon

puanlarının anlamlı şekilde yükseldiği ($p<0.05$), Fiziksel rol kısıtlılığı ve Emosyonel rol kısıtlılığı puanlarının ise istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. RA+KPR+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve sonrası SF-36 yaşam kalitesi ölçeği parametrelerinin karşılaştırılması

	Egzersiz öncesi [Ort±SD]	Egzersiz sonrası [Ort±SD]	<i>p</i>
Fiziksel fonksiyon	71.82±15.50	82.27±15.36	0.000*
Fiziksel rol kısıtlılığı	65.91±41.37	78.03±40.38	0.191
Emosyonel rol kısıtlılığı	79.82±39.02	87.88±33.14	0.387
Vitalite	40.91±15.58	61.97±14.41	0.000*
Mental sağlık	55.39±13.58	66.06±13.11	0.002*
Sosyal fonksiyon	93.58±18.77	99.64±2.09	0.042*
Ağrı	65.88±22.59	84.91±18.19	0.000*
Genel sağlık	37.42±22.22	50.00±26.04	0.001*

p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, * $p<0.05$

Egzersiz öncesi hasta ve sağlıklı grupların yaşam kalitesine yönelik ölçek puanları karşılaştırıldığında; Fiziksel fonksiyon, Emosyonel rol kısıtlılığı, Vitalite, Mental sağlık, Sosyal fonksiyon ve Genel sağlık puanlarının hasta gruplarda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Fiziksel rol kısıtlılığı ve Ağrı düzeyleri açısından egzersiz öncesi dönemde hasta grupları ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 18).

Uygulanan egzersiz tedavileri sonrasında RA+Ev egzersizi ve RA+KPR+Ev egzersizi gruplarının yaşam kalitesine yönelik ölçek puanları karşılaştırıldığında; Vitalite puanının RA+KPR+Ev egzersizi grubunda RA+Ev egzersizi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Fiziksel fonksiyon, Fiziksel rol kısıtlılığı, Emosyonel rol kısıtlılığı, Mental sağlık, Sosyal fonksiyon, Ağrı ve Genel sağlık puanlarının ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta ve sağlıklı grupların egzersiz öncesi ve sonrası grup içi ve gruplar arası SF-36 yaşam kalitesi ölçeği parametrelerinin karşılaştırılması

	RA+Ev egz. (Ort±SD) (n=40)	RA+KPR+ Ev egz. (Ort±SD) (n=33)	p2	Sağlıklı (Ort±SD) (n=78)	p3
Fiziksel fonksiyon (EÖ)	77.13±18.56	71.82±15.50	0.062	83.85±22.27	0.000*
Fiziksel fonksiyon (ES)	78.75±18.66	82.27±15.36	0.535		
p1	0.344	0.000*			
Fiziksel rol kısıtlılığı (EÖ)	70.63±43.44	65.91±41.37	0.314	81.15±33.01	0.088
Fiziksel rol kısıtlılığı (ES)	73.13±41.36	78.03±40.38	0.323		
p1	0.458	0.191			
Emosyonel rol kısıt. (EÖ)	95.83±18.80	79.82±39.02	0.017*	83.05±30.75	0.023*
Emosyonel rol kısıt. (ES)	96.68±16.52	87.88±33.14	0.254		
p1	0.655	0.387			
Vitalite (EÖ)	49.68±18.66	40.91±15.58	0.031*	65.90±18.89	0.000*
Vitalite (ES)	46.75±16.77	61.97±14.41	0.000*		
p1	0.086	0.000*			
Mental sağlık (EÖ)	62.48±13.58	55.39±13.58	0.050*	71.21±14.59	0.000*
Mental sağlık (ES)	61.88±13.65	66.06±13.11	0.233		
p1	0.419	0.002*			
Sosyal fonksiyon (EÖ)	95.68±11.09	93.58±18.77	0.870	72.46±20.20	0.000*
Sosyal fonksiyon (ES)	97.23±9.12	99.64±2.09	0.139		
p1	0.257	0.042*			
Ağrı (EÖ)	72.50±25.38	65.88±22.59	0.152	68.35±22.37	0.150
Ağrı (ES)	73.20±26.32	84.91±18.19	0.068		
p1	0.896	0.000*			
Genel sağlık (EÖ)	58.88±25.05	37.42±22.22	0.000*	70.58±16.19	0.000*
Genel sağlık (ES)	57.38±24.65	50.00±26.04	0.197		
p1	0.346	0.001*			

p1: hasta grupların grup içi verilerinin anlamlılık düzeyi, p2: hasta grupların gruplar arası verilerinin anlamlılık düzeyi, p3: hasta ve sağlıklı gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, n: hasta sayısı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, EÖ: egzersiz öncesi, ES: egzersiz sonrası, RA: Romatoid Artrit, KPR: Kardiyo-Pulmoner Rehabilitasyon, *p<0.05

RA gruplarının egzersiz öncesi SF-36 alt parametrelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu için tedavi öncesi ve sonrası arasında SF-36 alt parametrelerinin yüzdelik değişim oranı hesaplanmıştır. Buna göre; RA+KPR+Ev egzersizi grubunda RA+Ev egzersizi grubuna göre Fiziksel fonksiyon, Vitalite, Mental sağlık, Ağrı ve Genel sağlık alt parametrelerinin yüzdelik değişim oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0.05$). Fiziksel rol kısıtlılığı, Emosyonel rol kısıtlılığı ve Sosyal fonksiyon alt parametrelerinin yüzdelik değişim oranlarında ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta grupları arasında SF-36 alt parametrelerinin değerlerinin yüzdelik değişim tablosu

	RA+Ev egz. (Ort±SD) (n=40)	RA+KPR+Ev egz. (Ort±SD) (n=33)	p
Fiziksel fonksiyon %	0.03±0.15	0.17±0.24	0.000*
Fiziksel rol kısıtlılığı %	0.04±0.59	0.07±0.79	0.180
Emosyonel rol kısıtlılığı %	0.04±0.33	-0.07±0.35	0.600
Vitalite %	-0.01±0.30	0.60±0.59	0.000*
Mental sağlık %	-0.00±0.11	0.25±0.40	0.000*
Sosyal fonksiyon %	0.02±0.12	0.19±0.67	0.207
Ağrı %	0.05±0.36	0.40±0.51	0.000*
Genel sağlık %	0.04±0.46	0.66±1.67	0.000*

p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, n: hasta sayısı, RA: Romatoid Artrit, KPR: Kardiyo-Pulmoner Rehabilitasyon, * $p<0.05$

4.2.5. Serum İrisin ve BDNF Düzeyleri

RA+Ev egzersizi grubunun egzersiz tedavisi öncesi ve sonrasında serum İrisin ve BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında; İrisin düzeylerinin tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış gösterdiği ($p<0.05$), BDNF düzeylerinin ise tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20. RA+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum İrisin ve BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

	Egzersiz öncesi (Ort±SD)	Egzersiz sonrası (Ort±SD)	p
İrisin düzeyi	7.24±4.66	7.98±5.22	0.020*
BDNF düzeyi	1.92±1.27	1.89±1.08	0.264

p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, n: hasta sayısı, BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör, *p<0.05

RA+KPR+Ev egzersizi grubunun egzersiz tedavisi öncesi ve sonrasında serum İrisin ve BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında; BDNF düzeylerinin tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış gösterdiği (p<0.05), İrisin düzeylerinin ise tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı belirlenmiştir (p>0.05) (Tablo 21).

Tablo 21. RA+KPR+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum İrisin ve BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

	Egzersiz öncesi [Ort±SD]	Egzersiz sonrası [Ort±SD]	p
İrisin düzeyi	10.20±5.95	10.94±5.39	0.071
BDNF düzeyi	2.09±0.99	2.19±1.01	0.029*

p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, n: hasta sayısı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör, *p<0.05

Egzersiz öncesi hasta ve sağlıklı grupların serum İrisin düzeyleri karşılaştırıldığında; RA+KPR+Ev egzersizi grubunda serum İrisin düzeyinin sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu (p<0.05), ancak RA+Ev egzersizi grubunda ise sağlıklı grup ile benzer düzeylerde olduğu, arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (p>0.05) (Tablo 22).

Egzersiz öncesi hasta ve sağlıklı grupların serum BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında; egzersiz öncesi dönemde hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (p: 0.005) (Tablo 22).

Uygulanan egzersiz tedavileri sonrasında gruplar arası serum İrisin ve BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında; RA+KPR+Ev egzersizi grubunda RA+Ev egzersizi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Hasta ve sağlıklı grupların egzersiz öncesi ve sonrası grup içi ve gruplar arası serum İrisin ve BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

	RA+Ev egz. (Ort±SD) (n=40)	RA+KPR+Ev egz. (Ort±SD) (n=33)	p2	Sağlıklı (Ort±SD) (n=78)	p3
İrisin düzeyi (EÖ)	7.24±4.66	10.20±5.95	0.007*	7.84±6.03	0.001*
İrisin düzeyi (ES)	7.98±5.22	10.94±5.39	0.002*		
p1	0.020*	0.071			
BDNF düzeyi (EÖ)	1.92±1.27	2.09±0.99	0.019*	2.14±1.25	0.005*
BDNF düzeyi (ES)	1.89±1.08	2.19±1.01	0.003*		
p1	0.264	0.029*			

p1: hasta grupların grup içi verilerinin anlamlılık düzeyi, p2: hasta grupların gruplar arası verilerinin anlamlılık düzeyi, p3: hasta ve sağlıklı gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, n: hasta sayısı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, EÖ: egzersiz öncesi, ES: egzersiz sonrası, RA: Romatoid Artrit, KPR: Kardiyo-Pulmoner Rehabilitasyon, BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör, * $p<0.05$

RA gruplarının egzersiz öncesi serum İrisin ve BDNF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu için tedavi öncesi ve sonrası arasında serum İrisin ve BDNF değerlerinin yüzdelik değişim oranı hesaplanmıştır. Serum İrisin ve BDNF değerlerinin yüzdelik değişim oranına bakıldığı zaman gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Hasta grupları arasında serum İrisin ve BDNF değerlerinin yüzdelik değişim tablosu

	RA+Ev egz. (Ort±SD) (n=40)	RA+KPR+Ev egz. (Ort±SD) (n=33)	p
İrisin düzeyi %	0.19±0.51	0.14±0.31	0.833
BDNF düzeyi %	0.04±0.19	0.06±0.18	0.464

p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, n: hasta sayısı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör, RA: Romatoid Artrit, KPR: Kardiyo-Pulmoner Rehabilitasyon

4.2.6. 6 (Altı) Dakika Yürüme Testi (6DYT)

Sadece RA+KPR+Ev egzersizi grubuna aerobik egzersiz öncesinde ve sonrasında uygulanan 6 (Altı) Dakika Yürüme Testi (6DYT) sonuçları karşılaştırıldığında; Altı dakika yürüme testi ortalamalarının egzersiz sonrası dönemde, egzersiz öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Tablo 24).

Tablo 24. RA+KPR+Ev egzersizi grubuna aerobik egzersiz öncesinde ve sonrasında uygulanan 6 (Altı) Dakika Yürüme Testi (6DYT) sonuçlarının karşılaştırılması

	Egzersiz öncesi (Ort±SD)	Egzersiz sonrası (Ort±SD)	p
Altı dakika yürüme testi (metre)	442.58±57.76	477.55±58.65	0.001*

p: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, * $p<0.05$

4.3 HASTALARIN SERUM BDNF, İRİSİN VE PUKİ TOTAL DEĞERLERİNİN KORELASYON ANALİZLERİ

Serum İrisin düzeylerinin korelasyon analizine bakıldığında, yaş, hastalık süresi ve DAS28 ESR ile düşük düzeyde pozitif korelasyon, DAS28 CRP ve serum BDNF düzeyleriyle orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 25).

Tablo 25. Serum İrisin düzeyinin serum BDNF düzeyi ve klinik parametrelerle anlamlı korelasyon analizleri

	Yaş	Hastalık süresi	DAS28 ESR	DAS28 CRP	BDNF düzeyi
İrisin (r)	0.279	0.253	0.386	0.540	0.516
(p)	0.017	0.047	0.001	0.000	0.000

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör, r: korelasyon katsayısı, p: korelasyon anlamlılık düzeyi, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Serum İrisin düzeylerinin uyku ve yorgunluk parametreleri ile zayıf düzeyde pozitif korelasyonu saptanmıştır (Tablo 26). SF-36 alt parametreleri ile korelasyonuna bakıldığında ise negatif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır (Tablo 27).

Tablo 26. Serum İrisin düzeyinin uyku ve yorgunluk değerlendirme parametreleriyle anlamlı korelasyon analizleri

	PUKİ total değeri	Alışılmış uyku etkinliği	Uyku bozukluğu	Uyku ilacı kullanımı	Yorgunluk şiddet ölçeği
İrisin (r)	0.175	0.303	0.424	0.259	0.235
(p)	0.031	0.009	0.000	0.027	0.045

r: korelasyon katsayısı, p: korelasyon anlamlılık düzeyi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 27. Serum İrisin düzeyinin SF-36 değerlendirme parametreleriyle anlamlı korelasyon analizleri

	SF 36-emosyonel rol kısıtlılığı	SF 36- vitalite	SF 36- ağrı	SF 36-genel sağlık
İrisin (r)	-0.252	-0.258	-0.304	-0.254
(p)	0.031	0.028	0.009	0.030

r: korelasyon katsayısı, p: korelasyon anlamlılık düzeyi, SF 36: Yaşam Kalitesi Anketi- Kısa Formu-36, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

PUKİ total değerinin korelasyon analizine bakıldığında ise, DAS 28 ESR ve DAS 28 CRP ile düşük düzeyde pozitif korelasyon, Yorgunluk Şiddet Ölçeği ve

Beck Depresyon Ölçeği ile orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 28).

Tablo 28. PUKİ total değerinin klinik parametrelerle anlamlı korelasyon analizleri

	DAS28 ESR	DAS28 CRP	Yorgunluk şiddet ölçeği	Beck depresyon ölçeği
PUKİ total (r)	0.254	0.271	0.563	0.682
(p)	0.038	0.020	0.000	0.000

r: korelasyon katsayısı, p: korelasyon anlamlılık düzeyi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

PUKİ total değerinin SF-36 değerlendirme parametreleri ile korelasyon analizine bakıldığında, fiziksel rol kısıtlılığı, emosyonel rol kısıtlılığı ve ağrı ile düşük düzeyde negatif korelasyon, vitalite, mental sağlık ve genel sağlık ile orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır ($p < 0.01$) (Tablo 29).

Tablo 29. PUKİ total değerinin SF-36 değerlendirme parametreleriyle anlamlı korelasyon analizleri

	Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol kısıtlılığı	Emosyonel rol kısıtlılığı	Vitalite	Mental sağlık	Ağrı	Genel sağlık
PUKİ total (r)	-0.568	-0.420	-0.297	-0.678	-0.641	-0.333	-0.534
(p)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

r: korelasyon katsayısı, p: korelasyon anlamlılık düzeyi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

V. TARTIŞMA

RA, başlıca sinovyal eklemleri tutan, etiyolojisi net aydınlatılamamış, kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık sıklıkla eklem sinovyumunu etkilese de, hastaların yaklaşık %40'ında hastalığın başlangıç dönemi ya da seyri sırasında ekstraartiküler tutulumlar ortaya çıkabilmektedir (4). En sık ekstraartiküler tutulum akciğer, cilt, kalp ve vasküler tutulumdur. Hastaların yaklaşık üçte birinde eklem bulgularına miyalji, yorgunluk, kilo kaybı, subfebril ateş gibi konstitusyonel semptomlar da görülebilir. Depresyon, uyku bozukluğu da RA seyrinde sık görülen diğer semptomlardandır (90,92). RA'nın santral sinir sistemi tutulumuyla ilgili çalışmalar mevcut olsa da genel olarak seyrek görülmektedirler (4).

RA'nın görülme oranı erkeklere oranla kadınlarda 2-3 kat daha fazladır (313). RA'nın kadınlarda daha fazla görülme sıklığının östrojenin immun sistem üzerindeki uyarıcı etkisi nedeni ile olabileceği düşünülmektedir (314). Hastalığın klinik gidişatı cinsiyete göre değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin interstisyel akciğer hastalığı, subkutan nodül gibi ekstraartiküler tutulumların erkek hastalarda gelişme ihtimali daha fazladır (315).

RA'lı hastaların tedavisindeki ana hedefler: Hastaların erken dönemde tanınması ve tedaviye erken başlanması, inflamasyon belirtilerinde ve semptomlarda azalma sağlanması, radyolojik hasar, doku tahribatı ve engelliliğin önlenmesi ve remisyon ya da olası en düşük hastalık aktivitesi düzeyinin sağlanmasıdır (316).

Tedavi farmakolojik ve non-farmakolojik olarak iki başlık altında incelenebilir (167).

Farmakolojik tedavide akut dönemde enflamasyonu hızlı kontrol altına almak için NSAİİ, GK tedavisine başlansa da mümkün olan en kısa sürede DMARD tedavisine geçilir. DMARD veya biyolojik ajan tedavisine başlanacak tüm hastaların gerekli testleri yapılır (164,317).

Sentetik ve biyolojik DMARD'ların hızlı ve erken kullanımı klinik, radyolojik iyileşme ve özürlülük sonuçlarında önemli edinimler ile ilişkili olsa da, hastaların önemli bir kısmı hala fiziksel, duygusal ve sosyal işlevlerde önemli sıkıntılar bildirmektedir. Bu sebeple ilaç dışı tedaviler de RA'lı hastalarda planlanmalıdır. Farmakolojik olmayan tedavi, esas olarak RA'nın ve ilişkili komorbiditelerinin etkisini azaltmayı amaçlayan fiziksel ve rehabilitasyon müdahalelerinden oluşur (217). Bu başlık altında hasta eğitimi, psikososyal destek, fizik tedavi ve rehabilitasyon (egzersiz, fizik tedavi ajanları), beslenme ve diyet alışkanlığı, sigara bırakılması, osteoporoz taraması, lipid kontrolü ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltan tedbirler yer alır (318,319).

Egzersiz tedavisi, RA hastalarında rehabilitasyonun önemli bir parçasıdır. Egzersizin; koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon vb. hastalıkları azaltma gibi genel etkilerinden farklı olarak RA hastalarında fonksiyonel kapasiteyi ve hayat kalitesini artırma gibi etkileri de gösterilmiştir (320). Buna ek olarak; RA özellikle sistemik tutulumda kardiyovasküler etkilenmeler ile seyretmektedir. Buna yağ kütlesi deposunda artış ve kas kütlesinde azalmanın da eşlik etmesi şeklinde vücut kompozisyonunda değişikliklerin izlendiği “romatoid kaşeksi” sebep olmaktadır (321). Bu durumlar hastaların günlük yaşam aktivitelerini ve fonksiyonel durumlarını bozmakta ve her 3 RA hastasından birinin işsiz kalmasına ve RA hastalarının genel popülasyona göre yaklaşık 10 kat daha fazla iş engellilik oranlarına sahip olmasına sebep olmaktadır (320,322). RA hastalarında belli dönemlerde uygulanan egzersiz terapisinin hastalık aktivite düzeyi ve ağrı üzerine de etkileri gösterilmiştir (320). Bu, yüksek sağlık giderlerinin azaltılması için elimizdeki önemli bir güçtür. Bu yüzden RA hastalarında egzersiz Kanada Ottawa Paneli kanıta dayalı klinik pratik kılavuzu, Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) ve Amerikan Romatizma Derneği (ACR) kılavuzlarında yerini almıştır (176,214).

İrisin ilk olarak egzersiz ile kastan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama koaktivatör-1alfa yolağına bağımlı olarak kana salınan beyaz yağ hücrelerinin kahverengileşmesini uyaran bir miyokin olarak belirlenmiştir (10). Hücre zarında bulunan bir transmembran proteini olan FNDC5'in hücre dışı

parçasının kesilmesiyle kana salındığı bilinmektedir (323). Organizmada enerji tüketiminin düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğu sanılmaktadır (229). İrisin, endokrin ve metabolizma hastalıkları, nörodejeneratif ve kas-iskelet sistemi ilişkili hastalıklar başta olmak üzere çeşitli patolojilerde potansiyel bir tedavi edici ajan olarak incelenmektedir (323).

Nörotrofinler nöronal sağkalım, nöronal gelişim, işlev ve nöroplastisitede önemli rolü bulunan faktörlerdir (272). Nörotrofin ailesinin beyinde en yaygın olan üyesi BDNF, büyük oranda nöronlardan sentezlenmektedir (273). Özellikle yaşamın erken dönemlerinden başlayarak nörogenez, nöron proliferasyon ve migrasyon, akson ve dendrit dallanması, sinaptik ileti, nöronal uyarılma, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin uyarılması ile saliverilmesi, sinaptik formasyon, beyin plastisitesinde özellikle öğrenme gibi aktiviteye bağlı, nöron sağkalımı ve korunmasında önemli fonksiyonları mevcuttur (274,275). İnsanlar üzerinde yapılan birçok çalışma fiziksel aktivitenin BDNF düzeylerini arttırdığına dair önemli deliller sunmaktadır (296,297). Çalışmalarda sağlıklı kişilerde egzersiz yoğunluğu ile BDNF seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (298). Egzersiz ile dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri artar ve IGF-1 de hipokampusta BDNF sentezini ve sekresyonunu uyarır (299).

Çalışmamızın amacı aerobik egzersizin RA hastalarında uyku kalitesi, yorgunluk, yaşam kalitesi, depresyon, serum BDNF ve İrisin düzeyleri üzerine etkisini belirlemektir.

Çalışmamızda RA hastalarından oluşan 2 grup ve sağlıklı yetişkinlerden oluşan 1 grup olmak üzere 3 grup vardı. İlk gruba ev egzersizleri verilirken, ikinci gruba ev egzersizlerine ek olarak 4 hafta süre ile KPR ünitesinde aerobik egzersiz programı uygulandı. Sağlıklı gruba egzersiz programı düzenlenmedi. Hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere değerlendirmeler yaptık. Değerlendirme ölçekleri olarak SF-36, beck depresyon ölçeği, Pittsburgh uyku kalitesi indeksi, yorgunluk şiddet ölçeği, serum İrisin ve BDNF düzey ölçümleri kullanıldı. Hastalardan oluşan gruba ek olarak DAS28 ESR ve DAS28 CRP (hastalık aktivite skoru) uygulandı. RA hastalarından oluşan 1. ve 2. gruba tüm

değerlendirme ölçekleri egzersiz tedavisi öncesi ve sonrası olmak üzere 2 kez uygulanırken, sağlıklı erişkinlerden oluşan 3. Gruba sadece 1 kez uygulandı.

Wang ve arkadaşları yaptıkları bir meta analizde RA hastalarında fonksiyonel egzersizlerin hastalık aktivitesi, eklem fonksiyonu, ağrı skoru ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmışlar. Çalışmaya 13 makale dahil edilmiş. Bunlardan 5 tanesinde sonuç indeksi için DAS28 kullanılırken, 8 tanesinde HAQ kullanılmış. 6 makalede ağrı için VAS, 3 makalede sabah tutukluğu süresi kullanılmış. Çalışma sonucunda egzersiz sonrası DAS28, HAQ, VAS ve sabah tutukluğu değerlerinde iyileşme tespit edilmiş. Bu çalışma RA hastalarında fonksiyonel egzersizlerin eklem ağrılarını hafifletmede, sabah tutukluğu süresini azaltmada ve hastalık alevlenmesini geciktirmede olumlu etkilerini göstermiştir (324). Bizim çalışmamızda ise RA+Ev egzersiz grubunda tedavi öncesi ve sonrası bakılan DAS28 değerlerinde anlamlı farklılık yoktu fakat RA+KPR+Ev egzersizi alan grupta DAS28 değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası değerlerde iyileşme tespit edildi. Bu sonuçlar, RA+Ev egzersiz grubundaki hastaların egzersiz programına uyumunun yetersiz kaldığını düşündürmektedir.

Weng ve arkadaşları direnç egzersizlerinin etkisini inceledikleri meta analize 17 randomize kontrollü çalışmayı dahil etmişler. Direnç egzersizi grubunda 512 hasta, kontrol grubunda ise 498 hasta mevcutmuş. Sonuç ölçütlerine bakıldığında egzersiz grubunda kontrol grubuna kıyasla DAS28 skoru, ESR değeri ve 50 fit yürüme testi süresinde önemli derecede azalma olduğu görülmüş (325). Bizim çalışmamızda da literatürdeki birçok çalışma ile benzer şekilde KPR alan RA grubunda DAS28 başlangıç skorları ev egzersiz grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen egzersiz sonrası DAS28 ESR ve DAS28 CRP değerlerinde anlamlı derecede azalma tespit ettik.

Çalışmamızda RA+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan PUKİ total puan ve alt parametrelerinde anlamlı farklılık yoktu. RA+KPR+Ev egzersizi grubunda ise PUKİ total, Öznel uyku kalitesi, Uyku latansı, Uyku bozukluğu puanlarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını, Uyku süresi, Alışılmış uyku

etkinliği, Uyku ilacı kullanımı ve Gündüz işlev bozukluğu puanlarının ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığını saptadık.

Dündar ve arkadaşlarının RA hastalarında uyku kalitesinin değerlendirilmesini içeren bir çalışmasında, 55 RA hastası ve 20 sağlıklı kontrolün uyku kalitesi PUKİ ile değerlendirilmiş. Global PUKİ skoru ortalaması RA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Ayrıca Global PUKİ skoru ile DAS 28 skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmış. Buna göre; RA hastalarının uyku kalitesinin sağlıklı kişilere göre daha kötü olduğu, hastalık aktivitesi arttıkça uyku kalitesinin de kötüleştiğini saptamışlar (326). Bizim çalışmamızda da RA hasta gruplarının sağlıklı gruba göre PUKİ skorları daha yüksek bulundu. Ek olarak bu çalışmayla da uyumlu şekilde, ev egzersizi grubuna göre DAS28 skorları daha yüksek olan KPR grubunda, global PUKİ skorlarının da daha yüksek olduğu saptandı.

Mckenna ve arkadaşları tarafından RA hastalarında egzersizin uyku kalitesi üzerindeki etkisini araştıran bir randomize kontrollü çalışma yapılmış. 2 gruptan oluşan bu çalışmada egzersiz grubu 10, kontrol grubu ise 8 kişiden oluşturulmuş. Egzersiz grubuna 8 hafta süreyle, toplam 28 seans, haftada 2-5 kez olacak şekilde aerobik egzersiz programı düzenlenmiş. Kontrol grubuna egzersiz verilmeyip sadece egzersizin sağlığa olan faydaları anlatılmış. Çalışma sonucunda egzersiz verilen grupta kontrol grubuna kıyasla PUKİ total skoru, uyku süresi ve uyku kalitesinde anlamlı iyileşme tespit edilmiş (327).

Yapılan birçok çalışma uyku bozukluğu olan farklı popülasyonlarda, farklı egzersiz türlerinin sıklıkla yarar sağladığını göstermiştir. Irwin ve arkadaşları tai chi'nin orta derece uyku şikayetleri olan yaşlı hastalardaki etkisini yaptıkları randomize kontrollü bir çalışma ile araştırmışlar. Bir gruba tai chi (59 kişi) egzersizi verilirken diğer gruba (53 kişi) sağlık eğitimi verilmiş. 25 haftalık çalışma (16 hafta eğitim, 9 hafta uygulama) sonucunda tai chi alan grupta diğer gruba kıyasla PUKİ total skoru, alışılmış uyku etkinliği, uyku kalitesi, uyku süresi ve uyku bozukluğu üzerinde olumlu etki tespit etmişler (328).

RA'lı hastalarda uyku bozukluğu sık görülen bir durumdur. Ağrı, kortikosteroid kullanımı, depresyon, egzersiz eksikliği ve huzursuz bacak sendromu gibi sebepler başta olmak üzere genelde etiyoloji multifaktöriyeldir (329,330).

Santos ve arkadaşları tarafından yapılan bir derlemede, egzersizin proinflatuar sitokin (interlökin IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü- α) seviyelerinde değişiklik yaratarak uykuyu etkilediği öne sürülmüştür. Bu derlemede, plazma proinflatuar sitokin konsantrasyonundaki artış, sağlıklı bireylerle yapılan deneysel çalışmaların yanı sıra şiddetli ve kronik uyku hali, apne ve enfeksiyonlar gibi patolojik durumlarda uyku bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Düşük seviyeler uyku üzerine olumlu yönde etki gösterirken, yüksek seviyelerin uyku bozukluğu yarattığını belirtmişlerdir (331).

King ve arkadaşları, orta şiddette uyku şikayetleri olan yaşlı yetişkinlerde aerobik egzersizin uyku kalitesi üzerindeki etkisini randomize kontrollü bir çalışma ile araştırmışlar. 20 kişiden oluşan egzersiz grubuna haftada 4 kez, 30-40 dakika süre ile maksimum kalp hızı rezervinin %60-75'i arasında koşu bandı egzersizi verilmiş. 23 kişiden oluşan kontrol grubuna ise egzersiz müdahalesi yapılmamış. 16 haftalık bir egzersiz programından sonra yapılan değerlendirmede aerobik egzersiz verilen grupta, kontrol grubuna kıyasla PUKİ total skoru, uyku kalitesi, uyku latansı ve uyku süresinde anlamlı iyileşme tespit etmişler (332).

Bizim çalışmamızda da ev egzersizine ek olarak KPR alan grupta, çalışmalarla benzer şekilde PUKİ total skoru ve bazı alt parametrelerde iyileşme tespit edildi. Sadece ev egzersizi alan grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası anlamlı fark elde edilememiş olması; aerobik egzersizin ev egzersizine üstün olması, uyku kalitesinin tek başına egzersize bağımlı olmaması, hastaların ev egzersiz programına uyumsuzluğu gibi nedenlere bağlı olmuş olabilir.

Hamamı ve arkadaşlarının RA hastalarında yorgunluğun, uyku kalitesi, depresyon ve hastalık aktivitesiyle ilişkisini inceleyen bir kesitsel çalışmasında, 115 RA hastası ve yaş- cinsiyet uyumlu 46 sağlıklı kontrol alınmış. Yorgunluk için Global Yorgunluk İndeksi Çok Boyutlu Değerlendirmesi, uyku kalitesi için

PUKİ, depresyon için BDÖ, hastalık aktivitesi için DAS 28 skoru kullanılmış. RA hastalarının ortalama yorgunluk, uyku bozukluğu ve depresyon skorları kontrollere göre daha yüksek saptanmış. Kötü uyku, depresyon ve yüksek hastalık aktivitesi, yorgunluk ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuş (333). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu bir şekilde, RA hastalarının sağlıklı gruba göre PUKİ, Beck depresyon ve yorgunluk şiddet ölçek skorları anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. Benzer şekilde, Kötü uyku, depresyon ve yüksek hastalık aktivitesi, yorgunluk ile anlamlı olarak ilişkili bulundu.

Yentür ve arkadaşları yaptıkları çalışmada RA hastalarında pilates ve aerobik egzersizlerin etkinliklerini karşılaştırmışlar. Çalışmaya gönüllü 30 RA hastası dahil edilmiş. Hastalar 10'ar kişilik üç gruba ayrılmış ve her gruba 8 hafta tedavi uygulanmış. Birinci gruba pilates egzersizleri, ikinci gruba aerobik egzersizler, üçüncü gruba ise kombine antrenman uygulanmış. Yorgunluk, depresyon, uyku kalitesi, aerobik kapasite, ağrı ve yaşam kalitesi değerlendirmeleri; Yorgunluk Şiddet Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği, Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, 6 dakika yürüme testi, McGill Ağrı Anketi-Kısa Formu ve Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi indeksi kullanılarak yapılmış. Çalışma sonucunda pilates egzersizlerinin RA'lı hastalarda aerobik egzersizlere benzer etkileri olduğu ve RA'nın rutin tedavisine klinik pilates egzersizlerinin eklenmesinin rehabilitasyonun başarısını artırabileceği belirtilmiş (334). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla benzer şekilde, aerobik egzersiz alan grupta yorgunluk şiddet ölçeği, beck depresyon ölçeği, 6 dakika yürüme testi, PUKİ skoru ve SF-36 skorlarında iyileşme tespit ettik. Bu bize RA hastalarında rutin tedaviye egzersizin eklenmesinin gerekliliğini düşündürmektedir.

Van dartel ve arkadaşları, RA'da aerobik egzersizin yorgunluk üzerine etkisini bir meta analiz ile incelemişler. Çalışmaya kalp hızının %50-90'ı arasında yoğunlukta gerçekleştirilen, en az 15 dakika süren, haftada en az 2 kez olan ve 4 ardışık hafta boyunca süren kara tabanlı aerobik egzersiz programlarını içeren 5 randomize kontrollü çalışmayı dahil etmişler. Analiz sonucunda aerobik egzersizlerin RA hastalarında, egzersiz yapmayanlara kıyasla yorgunluğu azalttığını belirtmişler (335).

Neuberger ve arkadaşları 40-70 yaş aralığındaki RA hastalarında egzersizin yorgunluk, depresyon ve ağrı üzerindeki etkisini incelemişler. Birinci gruba (68 kişi) sınıf egzersizleri, ikinci gruba (79 kişi) video üzerinden izleyip yapmaları gereken ev egzersiz programı verilmiş. Üçüncü grup (73 kişi) ise kontrollerden oluşturulmuş. Sınıf egzersizi alan grupta, ev egzersizi ve kontrol grubuna kıyasla yorgunluk ve depresyon ölçeklerinde anlamlı azalma saptanmış (336).

Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde her iki grupta da beck depresyon ölçeğinde anlamlı azalma tespit edildi. Yorgunluk şiddet ölçeğinde ise, ev egzersizine ek olarak KPR alan grupta anlamlı azalma varken, sadece ev egzersizi alan grupta anlamlı farklılık tespit edilemedi. Bunun nedenleri; aerobik egzersizin sağladığı pozitif katkı ve ev egzersizine yeterince uyum sağlamamış olmak olabilir. Ayrıca Beck depresyon ve Yorgunluk şiddet ölçeği son 1 hafta gibi kısa bir süreyi baz almaktadır. Bu da ölçek skorlarında daha sık değişime yol açabilecek bir nedendir. Ek olarak KPR alan grupta başlangıç PUKİ skorları, beck depresyon skoru, yorgunluk şiddet skoru ve hastalık aktivitesi skorunun daha yüksek olması da; kötü uyku, depresyon ve yüksek hastalık aktivitesinin, yorgunluk ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda bu durumla uyumlu bir şekilde, PUKİ total değeri ile yorgunluk şiddet ve depresyon skorları arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı.

Rugiene ve arkadaşları, Romatoid artritli hastalar ve kontrol grubu arasında psikometrik ve yaşam kalitesi kriterlerini değerlendirmek için SF-36 anketini uyarlamak amacıyla yaptıkları kesitsel çalışmaya 502 hasta, 83 sağlıklı kontrol dahil etmişler. Romatoid artritli hastalar emosyonel durum dışında, yaşam kalitesinin hemen hemen tüm alanlarında kontrol grubuna göre kötü olarak saptanmış (337). Bizim çalışmamızda da RA hastaları kontrol grubuna göre fiziksel rol kısıtlılığı ve ağrı dışındaki parametrelerde kötü olarak saptandı. Çalışmaya alınan tüm hastalar en az 3 aydır düzenli ilaç tedavisini alan, DAS 28 skoru düşük veya remisyonunda olan kişilerdi. Bu durum kontrol grubuna göre fiziksel rol kısıtlılığı ve ağrı parametrelerinde farklılık olmamasına sebep olmuş olabilir.

Sobue ve arkadaşları 2022 yılında yayınladıkları sistematik derleme ve meta analizde RA hastalarında çeşitli egzersiz türlerinin, farklı şiddette ve farklı popülasyonlardaki etkilerini incelemişler. Çalışmaya 2014-2020 yıllarında Japonya’da yapılan 9 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiş. Çalışmalarda heterojenite bildirilmiş. Genel değerlendirmede tüm egzersiz türlerinde SF-36, ağrı skorları, Michigan el sonuç anketi (MHQ), kol omuz el sorunları anketi (DASH) ve sağlık değerlendirme anketi (HAQ-DI) gibi ölçeklerde iyileşme tespit edilmiş. Sonuç olarak; RA tedavisinde egzersiz tedavisinin, hastanın ağrı, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesine ilişkin subjektif değerlendirmesini iyileştirdiği saptanmış. Bununla birlikte hangi egzersiz tipinin daha etkili olduğu ve ne kadar devam edilmesi ile ilgili veri elde edilememiş (338).

Huiling Hu ve arkadaşları yaptıkları derlemede RA hastalarında aerobik egzersiz, kuvvetlendirme egzersizi, aerobik egzersiz ve kuvvet antrenmanı ile el egzersizlerinin etkilerini incelemişler. Tedavi protokolü, yoğunluğu ve türü farklı olan bu egzersizleri karşılaştırmışlar. 10 sistematik inceleme dahil edilmiş. Aerobik kapasite için aerobik egzersiz; eritrosit sedimantasyon hızı ve 50 fit yürüme süresi için kuvvet antrenmanı; aerobik kapasite, fiziksel işlev ve yorgunluk için kuvvet antrenmanı ile birlikte aerobik egzersiz; el fonksiyonu için el egzersizinin daha iyi sonuçlar doğurduğunu tespit etmişler. Ek olarak RA hastalarının maksimum fayda sağlayabilmeleri için kişinin semptomlarına göre farklı egzersiz yöntemi seçilmesi gerektiğini, tedavinin bireyselleşmesini önermişler. Ayrıca RA hastaları için herhangi bir egzersiz türünün, hiç egzersiz yapmaktan daha üstün olduğunu belirtmişler ancak egzersizin yoğunluğu, süresi, türü ve sıklığını belirleyememişler (339).

Rahman ve arkadaşlarının RA’da yaşam kalitesini SF-36 kullanılarak değerlendirdiği bir kesitsel gözlemsel çalışmaya, 62 RA hastası alınmış. Hastaların cinsiyet, hastalık süresi, hastalık aktivitesi, medikal tedavileri not edilmiş. Uzun süreli hastalığı, yüksek hastalık aktivitesi olan ve Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçları (DMARD) düzensiz kullanan hastaların yaşam kalitesinin kötü olduğu tespit edilmiş. SF-36 puanları ile DAS-28 puanları arasında anlamlı bir negatif korelasyon tespit edilmiş (340).

Çalışmamızda ise RA+Ev egzersiz grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası SF-36 yaşam kalitesi değerlendirmesinde anlamlı farklılık görülmedi. Literatürde çok sayıda çalışma olmasına rağmen optimal egzersiz tipi, süresi ve yoğunluğu ile ilgili bir konsensus mevcut değildi. Çalışmamızda saptanan bu sonuç birçok çalışma ile uyumsuz görünmektedir. Uyguladığımız tedavi süresinin yetersiz kalma ihtimali, ev egzersiz programlarının daha düşük yoğunlukta egzersizler içermesi ve hastalarımızın ev egzersizlerine yetersiz uyumu sonuçları etkilemiş olabilir. RA+KPR+Ev egzersiz grubunda ise literatürdeki çoğu çalışmaya benzer şekilde fiziksel fonksiyon, vitalite, mental sağlık, ağrı, genel sağlık parametrelerinde tedavi sonrası anlamlı iyileşme tespit edilirken; emosyonel rol kısıtlılığı, fiziksel rol kısıtlılığı ve sosyal fonksiyonda ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edemedik.

Cerşit ve arkadaşlarının RA hastaları üzerinde kardiyak rehabilitasyon ve ev egzersizlerinin etkisini araştırdıkları tek merkezli kontrollü çalışmalarında orta derece hastalık aktivitesi (DAS28; 3.2 ila 5.1 arası) olan 60 kadın hasta incelenmiş. Bir gruba (30 kişi) kardiyak rehabilitasyon verilmiş, diğer gruba (30 kişi) ise ev egzersiz programı verilmiş. Kardiyak rehabilitasyon 10 hafta, haftada 3 seans olarak, düşük yoğunluk aralıklı olarak başlanıp, borg skalası ekg ve kan basıncı değerleri göz önüne alınarak haftalık revize edilmiş. Bu gruba 10. Haftadan sonra ev egzersizleri programı verilip 24. Hafta değerlendirilmiş. Diğer gruba ise ev egzersiz programı verilmiş. Program haftada üç gün 20 ila 45 dakika tempolu yürüyüş ve alt ve üst ekstremitte kaslarını germe ve kuvvetlendirme egzersizleri şeklinde düzenlenmiş. Hastalar haftalık olarak telefonla aranarak ev egzersiz programına uymaları konusunda teşvik edilmiş. Hastalar 10. ve 24. Haftalarda değerlendirilmiş. Değerlendirme sonucunda kardiyak rehabilitasyon alan grupta, beck depresyon ölçeği, SF-36 (vitalite, ağrı ve fiziksel fonksiyon alt parametrelerinde), DAS28, HAQ ve ağrı ölçeklerinde ev egzersiz grubuna göre daha fazla iyileşme tespit etmişler (341). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kardiyopulmoner egzersiz üstün bulundu ancak ev egzersiz grubunda tedavi öncesi ve sonrası arasında fark tespit edilmedi. Bunun nedenlerinden biri RA hastalarında sedanter yaşam eğilimi ve yorgunluk nedeniyle ev egzersiz programına uyum eksikliği olabilir. Ayrıca bizim uyguladığımız egzersiz 4

haftalık bir periyodu kapsıyordu. Bu sebeple uzun vade etkileri çalışmamızda değerlendirilemedi.

Baran ve arkadaşlarının sedef hastalığı olan kişilerde serum irisin düzeylerini araştırdığı çalışmaya, aktif plak tipi psöriazisi olan 37 hasta ve 15 sağlıklı kontrol alınmış. Hastalara topikal tedavi verilmiş, öncesinde ve sonrasında serum irisin düzeyi bakılmış, psoriasis alanı ve şiddet indeksi (PASI), vücut kitle indeksi (VKİ), CRP düzeyi not edilmiş. Serum irisin düzeylerinin CRP, yaş, hastalık süresi ile pozitif korele olduğu saptanmış. Sonuç olarak da İrisinin, psoriatik hastalarda inflamasyonun bir belirteci olabileceği söylenmiş (263). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu şekilde irisin düzeyleri yaş, hastalık süresi ve hastalık aktivitesi ile pozitif yönde korele olarak saptandı.

Young ve arkadaşlarının FNDC5 ve irisin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada, öncelikle FNDC5 geninin doku dağılımını incelemişler ve alınan doku kesitlerinde en fazla kas dokuda eksprese edildiğini görmüşler. Sonrasında geniş bir VKİ aralığına sahip 18 sağlıklı yetişkinden alınan kas dokularında FNDC5 mRNA ekspresyon seviyelerine bakılmış. Testlerde, dolaşımdaki FNDC5 ve irisin düzeyleri de ölçülmüş ve bunların antropometrik ve metabolik parametrelerle ilişkileri için, sırasıyla 117 orta yaşlı sağlıklı kadın ve 14 obez deneğin incelendiği iki kesitsel çalışma yapılmış. Ek olarak, Kilo kaybının FNDC5 mRNA ve/veya dolaşımdaki irisin seviyeleri üzerindeki etkisini incelemek için, 14 obez denekte bariatrik cerrahi öncesi ve sonrasında ölçüm yapılmış. Akut ve kronik egzersizin etkisi daha sonra 8 haftalık bir süre boyunca aralıklı sprint koşu seansları gerçekleştiren 15 genç sağlıklı yetişkinde değerlendirilmiş. Sonuç olarak; FNDC5 geninin insan kasında eksprese edildiği, yaş ve kas kütesinin, dolaşımdaki irisinin birincil belirleyicileri olduğu anlaşılmış; genç erkek sporcularda, orta yaşlı obez kadınlardan birkaç kat daha yüksek irisin düzeyleri bulunmuş. Akut egzersize yanıt olarak dolaşımdaki irisin seviyeleri artarken, vücut kütesindeki azalmaya paralel olarak kas FNDC5 mRNA ve dolaşımdaki irisin seviyeleri cerrahi olarak indüklenen kilo kaybından sonra azaldığı görülmüş (15).

Literatürde farklı görüşler olsa da Serum irisin düzeylerini etkileyen parametrelerin incelendiği yukarıdaki çalışmalarla bizim çalışmamızın sonuçları büyük oranda benzerdi. Hasta ve sağlıklı grubun demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın ek olarak KPR alan grup, en yüksek yaş ortalaması, en yüksek VKİ, en yüksek hastalık süresi ve en yüksek hastalık aktivitesine sahipti. Tedavi öncesi KPR alan grubun serum İrisin düzeylerinin diğer gruplardan daha yüksek olmasının bu durumla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Huang ve arkadaşlarının OSAS'lı (Obstrüktif sleep apne sendromu) kişilerde serum irisin düzeylerini araştırdıkları çalışmaya, VKİ ve fiziksel aktivite açısından eşleştirmiş 28 OSAS hastası ve 28 sağlıklı kontrol dahil edilmiş. OSAS'ı tanımlamak için tüm gece laboratuvar tabanlı polisomnografi kullanılmış. Son 4 haftadaki fiziksel aktiviteyi ve gündüz uykululuğunu değerlendirmek için Son Fiziksel Aktivite Anketi ve Epworth Uykululuk Ölçeği Anketi kullanılmış. Kan örneklerinde serum irisin, açlık kan şekeri ve insülin seviyeleri ölçülmüş. Serum irisin konsantrasyonları kontrol, hafif OSAS, orta OSAS ve şiddetli OSAS grupları ve apne/hipopne indeksi (AHI) ile anlamlı korelasyon göstermiş. Tüm yaş, VKİ, boyun, bel ve kalça çevresi, açlık kan şekeri seviyesi ve Epworth Uykululuk Ölçeği ve fiziksel aktivite skorları, irisin seviyeleri ile negatif yönde ilişkili olarak değerlendirilmiş (342).

Wang ve arkadaşlarının OSAS'lı hastalarda kan basıncı ve irisin düzeyinin ilişkisini inceledikleri bir çalışmada, 72 horlayan hastaya polisomnografiden (PSG) önce Epworth Uyku Skalası (ESS) değerlendirmesi yapılmış. Kan basıncı, cıvalı tansiyon aleti ile üç brakiyal TA (tansiyon arteriyel) değerinin ortalaması olarak alınmış. İrisin, OSAS için şiddetli ve oldukça şiddetli grupta, kontrol ve şiddetli olmayan gruplara göre daha yüksek saptanmış. İrisin ile apne-hipopne indeksi (AHI) ve kan basıncı arasında pozitif korelasyonlar bulunmuş (343). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu şekilde PUKİ ile ölçülen uyku kalitesi ile irisin düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı.

Tüm bu verilere bakıldığında, literatürde çelişkili sonuçlar olması, irisinin pek çok faktörden etkilendiğini (yaş, VKİ, cinsiyet, fiziksel aktivite düzeyi), hastalarda var olan ek hastalıkların da irisin düzeyini etkileyebileceğini (RA, DM, HT, KAH) göstermektedir. Uyku kalitesi kötü olan hastalarda OSAS varlığı da serum irisin düzeylerini etkiliyor gibi görünmektedir. Bizim çalışmamızda ise uyku kalitesi değerlendirilmesi yapılan hastalarda kötü uyku kalitesi olanlar OSAS açısından polisomnografi ile değerlendirilmedi. Bu belirtilen durumlar çalışmamızdaki irisin düzeyleri arasındaki farklılıkta rol oynuyor olabilir.

Löffler ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4 farklı egzersiz şeklinin irisin üzerindeki etkisi araştırılmış. Çalışmada, 18 ila 35 yaşları arasındaki 28 genç, sağlıklı yetişkine gün boyunca hareketsiz faaliyetlerde bulunmaları söylenmiş, belirli saatlerde (8:30, 12:30, 18:30, 22:00) standart kompozisyonlardan oluşan öğünler verilmiş. Yemeklerden 30 dakika sonra ek numuneler alınmış ve OGTT testi uygulanmış. Egzersiz gruplarına ise; İlk gruba (29 kişi; 19 zayıf ve 10 obez) 15 dakika yoğun bisiklet ergometrisi, ikinci gruba (28 kişi) 30 dakikalık karma egzersizi (10 dakika yürüme, 10 dakika jimnastik ve 10 dakika koşu egzersizi), üçüncü gruba (58 obez) 6 hafta süre ile düzenli ev egzersizi ve son gruba (34, 29, 25 kişilik 3 grup şeklinde) ise süre daha uzun tutularak 1 yıl süre ile değişen şiddette antrenman programı planlanmış. Çalışma sonucunda ilk 2 grupta ölçülen irisin düzeylerinde artış saptanırken, daha uzun süre egzersize tabi tutulan diğer 2 grupta anlamlı farklılık tespit edilmemiş. Erişkinlerde irisin düzeylerinin yaş, cinsiyet, obezite ve kas kütlesinden etkilendiğini, buna karşın günlük ritim ve öğünlerin irisin düzeylerindeki değişikliklere katkıda bulunmadığını göstermişler. Akut egzersizin irisin düzeyini arttırdığı ancak bu artışın kısa süre devam ettiğini belirtmişler (232).

Timmons ve ark. 24 yetişkin genç erkekte altı haftalık egzersiz programı sonrasında iskelet kası biyopsileri yapmışlar ve FNDC5'in mRNA miktarının değişmediği neticesine varmışlardır. Aynı çalışmada, 20-80 yaş arası 43 yetişkinde, 20 haftalık kontrollü ve sıkı antrenman sonucu yapılan biyopsilerde FNDC5'in mRNA miktarında farklılık göstermediği, dayanıklılık egzersiz programı uygulanan 10 yaşlı, 10 genç bireyde ise egzersiz programı sonrasında

yapılan biyopsilerde, yaşı bireylerde FNDC5 mRNA'sında % 30'luk bir artış belirlemişlerdir. Timmons ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalar sonucunda irisin düzeylerinin egzersiz ile artıp artmadığı ile ilgili genelleme yapmanın doğru olmadığı kanaatine varmışlardır (235).

Norheim ve arkadaşları, akut ve kronik (devamlı) egzersizin PGC1- α ve irisin düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmışlar. Birinci grup (13 kişi) normoglisemik ve normal kiloda olan erkek hastalardan, ikinci grup (13 kişi) ise hiperglisemik ve aşırı kilolu erkek hastalardan oluşuyordu (diyabet öncesi dönem). 26 erkek hastaya haftada 4 seans, 12 hafta süreyle kombine olarak dayanıklılık ve kuvvet egzersizleri uygulamışlar. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastalardan kas biyopsileri alınmış. 12 haftalık egzersizden sonra her iki grupta da kasta PGC1- α ve FNDC5 ekspresyonunun arttığını ancak dolaşımdaki irisin seviyelerinde bir artış sağlamadığını belirtmişler. Akut egzersizin hemen sonrasında (3-60 dakika) bakılan serum irisin düzeyinde ise yaklaşık olarak 1.2 kat artış olduğunu saptamışlar. Plazma irisinin konsantrasyonu, diyabet öncesi deneklerde kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuş. Çalışma sonucu irisinin akut dönemde yükseldiğini ancak devamlı bir şekilde yapılan egzersiz sonrası bazal değerlerinde değişiklik olmadığını bildirmişler (231). Mevcut çalışmalar irisin ve egzersiz ilişkisinin tam olarak aydınlatılamadığını düşündürmektedir.

Cemal ve arkadaşlarının Romatoid artritli hastalarda irisin düzeylerinin uyku kalitesiyle korelasyonunu inceleyen bir çalışmada, 58 RA hastası ve 30 eşleştirilmiş sağlıklı kontrol alınmış. 28 eklemde hastalık aktivite skoru (DAS28-ESR) ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi skoruna (PUKİ) göre, PUKİ skoru ≤ 5 olarak tanımlanan iyi uyuyanlar (grup 1) ve PUKİ > 5 olanlar ise kötü uyuyanlar (grup 2) olarak gruplandırılmış. Serum irisin düzeyleri ölçülmüş. Sonuç olarak; Serum irisin seviyeleri hastalık süresi, sabah tutukluğu süresi, DAS28-ESR ve toplam PUKİ skoru ile ters orantılı olarak saptanmış ve irisinin olası bir anti-inflamatuar rolü olduğuna işaret edilmiş. Ek olarak, Uyku kalitesi iyi olan RA hastalarına ve sağlıklı kontrollere kıyasla uyku kalitesi kötü olan RA hastalarında irisin seviyeleri azalmış olarak bulunmuş (344).

Ercan ve arkadaşlarının RA hastalarında akut aerobik egzersizin serum interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 β (IL-1 β), Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α), irisin ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerine etkisini araştırdıkları çalışmaya 40 RA hastası ve aynı yaşta 40 sağlıklı gönüllü katılmış. Tüm katılımcılar, maksimum kalp atış hızının %60-80'inde 30 dakika boyunca koşu bandında yürümüşler. Egzersiz öncesi ve sonrasında kan örnekleri alınmış. İnflamatuvar sitokinlerin başlangıç seviyeleri, irisin ve VEGF RA hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş. Her iki grupta da egzersiz sonrası IL1 β , TNF- α düzeylerinde azalma gözlenmiş. Serum VEGF düzeyi RA grubunda düşerken kontrol grubunda artmış. İrisin seviyeleri her iki grupta da azalmış. IL-6 düzeyi kontrol grubunda değişmezken RA grubunda yükselmiş. RA hastalarında tek bir egzersiz seansının akut bir anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğunu ve RA rehabilitasyon programına güvenle uygulanabileceği sonucuna varmışlar (345).

Bizim çalışmamızda ise hem RA+Ev egzersizi grubunda hem de RA+KPR+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ile sonrası kıyaslandığında irisin düzeyinde artış tespit edilmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Literatürde birçok çalışma farklı egzersiz modalitelerinin farklı kombinasyonlarının irisin miktarına etkisini irdelemiş olmasına rağmen bu çalışmalardaki heterojenlik sonuçları birlikte yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda kontrol serum İrisin düzeylerine hemen egzersiz bitiminde bakılmamıştır. Literatürde çelişkili sonuçlar mevcut olsa da, egzersiz ile akut ve geçici bir irisin artışının olabileceği, farklı metabolik yolların aktivasyonu ile irisin artışı meydana gelebileceği ve egzersiz türü ve şiddetinin sonuçları değiştirebileceği sonuçları çıkarılabilir.

Pedard ve arkadaşları yaptıkları bir incelemede, RA hastalarının nöropsikiyatrik belirtilerini açıklamada BDNF düzeylerinin etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Artrit vakalarında beyinde nöronal ve endotelial BDNF ekspresyonunun azaldığını, ek olarak nöroinflamasyon, serebral endotelial disfonksiyon ve sedanter davranışın her birinin, BDNF sentezinin azalmasına neden olabileceğini belirtmişlerdir. Egzersizle modüle edilen İrisinin, hem

nöronlar hem de endotelial hücreler tarafından BDNF sentezini pozitif olarak düzenlediğini vurgulamışlardır. Gerçekten de, İrisin öncüsü, fibronektin tip III alan içeren protein 5'in (FNDC5) zorla ekspresyonu, nöronlar tarafından BDNF geninin indüklenmesine neden olurken, kültürlenmiş endotelial hücrelerin veya damarların irisine maruz kalması NO üretimini artırarak endotelial BDNF sentezinin pozitif düzenleyicisi olmuştur (20). Bizim çalışmamızda da bu derlemeyle benzer şekilde irisin ve BDNF düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı.

Monteiro ve arkadaşları yaptıkları bir incelemede, depresyon, uyku ve BDNF arasındaki ilişkiyi irdelemişlerdir. Uyku bozukluğunun depresyonun ana kalıntı semptomu ve nüksetme için majör bir risk faktörü olduğunu, BDNF düzeylerini yükselten ve dolayısıyla uyku kalitesini iyileştiren tedavilerin, sadece depresif semptomların iyileşmesini sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda nüks oranlarını da azaltacağını belirtmişlerdir. Bu nörotrofinin seviyelerinin artırılması, uyku kalitesini iyileştiriyor, strese karşı hassasiyeti azaltıyor ve depresyona karşı koruyucu bir faktör yaratıyor gibi görünmektedir (346). Çalışmamızda da BDNF düzeyi egzersiz sonrası anlamlı artış gösteren aerobik egzersiz grubunda, depresyon ve yorgunluk şiddet skorlarında anlamlı iyileşme tespit edildi.

Wang ve arkadaşlarının uyku bozukluğu olan hastalarda tekrarlanan ketamin infüzyonlarının antidepresan etkinliğini değerlendirdiği bir çalışmasına, 12 günlük bir süre içinde ketamin tedavisi alan majör depresif bozukluğu veya bipolar bozukluğu olan 127 hasta dahil edilmiş. Uyku kalitesi, 17 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği uyku bozukluğu faktörü (SDF) (4, 5 ve 6. maddeler) ile değerlendirilmiş. Serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeyleri, başlangıçta, 13. günde ve 26. günde ölçülmüş. BDNF seviyeleri, uykuya yanıt verenlerde, yanıt vermeyenlere göre önemli ölçüde daha yüksek saptanmış (347). Mevcut literatür değerlendirildiğinde, BDNF düzeylerinin egzersizle artırılabilmesi ve BDNF düzeyleri yüksek olan kişilerin uyku kalitelerinin daha yüksek olacağı sonucuna varılabilir. Nitekim bizim çalışmamızda da başlangıç verilerinde sağlıklı kontrol grubu en iyi uyku kalitesine sahipti ve BDNF düzeyleri hasta gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti. Ek

olarak, BDNF düzeyi egzersiz sonrası anlamlı artış gösteren aerobik egzersiz grubunda PUKİ total ve alt skorlarında anlamlı iyileşme tespit edildi. BDNF düzeyindeki artışın ek olarak depresif semptomları da azalttığı gözlemlendi.

Huang ve arkadaşları, sağlıklı insanlarda fiziksel aktivite ve egzersizin BDNF üzerindeki etkilerini tespit etmek için yaptıkları derlemede 32 makaleyi incelemişler. Bu çalışmalar akut aerobik egzersiz, kronik aerobik egzersiz, kuvvet antrenmanları gibi farklı egzersiz türlerini içermekteymiş. 15 çalışma akut aerobik egzersizi araştırmış. Bu çalışmalarda egzersiz protokolleri (tip, süre, yoğunluk) heterojenmiş. 15 çalışmanın 14'ü, etki uzun süreli olmasa da, akut aerobik egzersize yanıt olarak periferik BDNF konsantrasyonlarının önemli ölçüde yükseldiğini göstermiş. İki çalışma, BDNF'deki artışın büyüklüğünün egzersiz yoğunluğuna bağlı olabileceğini öne sürmüştü. Sadece bir çalışma, genç erişkinlerde tek bir maksimum döngünün plazma BDNF üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bildirmiş. Yedi çalışma, kuvvet antrenmanının periferik BDNF konsantrasyonları üzerindeki etkilerini incelemiş. Kontrolsüz iki çalışma dışında, beş araştırma, tek bir kuvvet antrenmanına veya uzun süreli kuvvet antrenmanına yanıt olarak BDNF'de önemli bir değişiklik tespit etmemiş. Altı çalışma kronik aerobik egzersizin BDNF üzerindeki etkilerini araştırmış. Egzersiz süreleri birkaç hafta ile 1 yıl arasında olacak şekilde çok değişkenmiş. Altı çalışmadan dördü, bir dayanıklılık antrenmanı periyodundan sonra istirahat BDNF seviyelerinde artış bildirirken, bir çalışma, aerobik egzersiz periyodunun BDNF konsantrasyonlarını önemli ölçüde etkilemediğini bulmuş. Ek olarak, iki çalışma, BDNF yanıtının, uzun bir aerobik egzersiz periyodundan sonra arttığını göstermiştir. Derleme sonucunda akut ve kronik egzersiz uygulamalarının BDNF düzeyinde artışla sonuçlandığı ancak kuvvet egzersizlerinde aynı sonucun elde edilemediği neticesine varılmıştır (348). Bizim çalışmamızda da bu derlemeyle uyumlu şekilde düzenli aerobik egzersiz verilen RA grubunda BDNF düzeyinde anlamlı artış saptandı.

Ferris ve arkadaşları tarafından akut egzersizin insanlarda serum BDNF düzeyleri üzerine etkilerini belirlemek ve egzersiz yoğunluğu ile BDNF yanıtları arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan çalışmaya 15 sağlıklı denek dahil

edilmiş. Deneklere farklı günlerde ve farklı yoğunlukta olacak şekilde bisiklet ergometri ile 3 günlük egzersiz programı hazırlanmış. Egzersiz programı yaklaşık 30 dakika verilmiş. Hastaların egzersiz öncesi ve sonrası BDNF düzeylerine bakılmış. Çalışma sonucu egzersizin BDNF düzeylerinde artışa neden olduğu ve egzersiz yoğunluğundaki artışla BDNF düzeyindeki artışın korele olduğu belirtilmiş (298).

Knaepen ve arkadaşları BDNF'nin akut egzersiz ve antrenmana yanıtlarının incelendiği sistematik derlemede 24 çalışmayı incelemişler. Derlemeye akut aerobik egzersiz, kuvvet egzersizleri (düşük veya yüksek yoğunluk), dayanıklılık, direnç antrenman protokollerini içeren, sağlıklı veya komorbiditesi olan çalışmalar dahil edilmiş. Dokuz çalışma randomize kontrollü çalışma, biri randomize kontrollü olmayan bir çalışma, beşi randomize olmayan kontrollü çalışma, beşi randomize olmayan kontrollü olmayan karşılaştırmalı çalışmalar ve dört çalışma geriye dönük gözlemsel çalışmalar imiş. Genel olarak, dört farklı egzersiz protokolü şu şekilde ayırt edilebilir: akut aerobik egzersiz, kuvvet egzersizi, bir aerobik ya da kuvvet antrenmanı programı. Çalışmaların 15'inde akut aerobik egzersiz programı uygulanmış. Bu çalışmalardan 7'si hem düşük ila orta hem de yüksek yoğunluklu aerobik egzersizlerin etkisini araştırmış. 5 çalışma sadece düşük ila orta yoğunlukta egzersizleri araştırırken 3 çalışma ise sadece yüksek yoğunluklu aerobik egzersizin etkisini araştırmış. Bu çalışmalar üzerinde karşılaştırma yapmayı zorlayan, her çalışmanın egzersiz protokolünün farklı olmasıdır. Dört çalışmada kuvvet antrenmanı uygulanmış. Beş çalışmada ise aerobik antrenman programı uygulanmış. Çalışmalarda BDNF'nin kimyasal analizine yönelik yöntemler çok heterojen ve yetersiz tanımlanmış. Çalışma sonucunda akut yoğun aerobik egzersiz programı uygulananlarda akut düşük yoğunlukta aerobik egzersiz uygulananlara kıyasla BDNF düzeyinde daha yüksek artış sağlandığı ancak bu artışın geçici olduğunu belirtmişler. Akut kuvvet antrenmanı uygulanan iki çalışmanın birinde BDNF düzeyinde artış saptanırken, diğerinde anlamlı artış tespit edilmemiş. Bir aerobik egzersiz programı uygulanan çalışmaların sonuçlarında sadece bir çalışmada BDNF düzeyinde artış tespit edilirken, diğer çalışmalarda bu artış görülmemiştir. Kuvvet antrenmanı uygulanan hastaların sonuçları değerlendirildiğinde BDNF artışı tespit

edilmemiştir. Veriler toplu olarak değerlendirildiğinde, BDNF'nin akut egzersiz sonrası geçici olarak arttığı ve sonrasında uzun süre devam etmediği, fakat egzersizin tetiklediği BDNF düzeyindeki kısa süreli artış ile kana salınan BDNF'nin merkezi ve periferik dokularda olumlu yönde etki gösterebileceği söylenmiştir (349).

Martinez-diaz ve arkadaşları 2020 yılında yüksek şiddetli aralıklı egzersizin BDNF ve kortizol düzeyi üzerindeki etkisini araştırdıkları bir çalışma yapmışlar. Çalışmalarında, 25 genç sağlıklı erkeğe yalnız bir seans yüksek şiddette egzersiz programı düzenlemişler. Egzersiz öncesi, egzersiz bitiminde ve egzersiz bitiminden 30 dakika sonra BDNF ve kortizol düzeylerine bakmışlar. Knaepen ve arkadaşlarının çalışmasını destekler şekilde, egzersizden hemen sonra her iki markerda da anlamlı artış olduğu ancak 30 dakika sonrasında ise artışın gerileyip istirahat değerlerine ulaştığını tespit etmişler (350).

Imboden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, yatarak depresyon tedavisi gören hastalarda uyku parametreleri, TNF- α , kortizol yanıtı ve BDNF düzeyleri üzerine aerobik egzersiz ve ek olarak germe egzersizlerinin etkileri araştırılmış. Orta-şiddetli depresyonu olan 43 hasta, 6 hafta boyunca haftada 3 kez gerçekleşen yapılandırılmış bisiklet ergometriyle aerobik egzersiz (22 hasta) ve yoğunluğu daha düşük olan büyük kas gruplarına yönelik aerobik egzersiz programına (aktif kontrol- 21 hasta) rastgele atanmış. Kortizol düzeyi, serum BDNF ve TNF-alfa başlangıçta, 2 hafta sonra ve müdahaleden sonra değerlendirilmiş. 17 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDRS17), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ile ölçülen subjektif uyku kalitesi ve polisomnografi (PSG) başlangıçta ve müdahale sonrasında uygulanmış. Her iki grupta da başlangıçtan müdahale sonrasına kortizol düzeyinin azaldığı gözlenmiş. Serum BDNF düzeyi, zamanla önemli bir artış gösterirken, gece uyanma sayısı önemli ölçüde azalmış. Sonuç olarak; kardiyorespiratuar zindeliğin arttığı hastalar, depresyon şiddetinde ve depresyonla ilişkili uyku parametrelerinde daha yüksek iyileşmeler göstermiş (351). Bizim çalışmamızda da BDNF düzeyinin arttığı aerobik egzersiz grubunda depresyon ve uyku parametrelerinde iyileşme tespit edildi.

Rodziejewicz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, istirahat ve egzersizden sonra eritrosit pürin nükleotid konsantrasyonu ile ilişkili olarak tek bir kademeli egzersizin irisin ve BDNF plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlamışlar. Dayanıklı sporcular (antrenman deneyimi 38 ± 6 yıl) ve bir grup eğitimsiz katılımcı, tükenene kadar tek bir aşamalı artan egzersiz testini tamamlamış. Kan, istirahat ve egzersizden 10 dakika sonra iki kez alınmış. ATP, ADP ve AMP konsantrasyonları eritrositlerde değerlendirilmiş. İrisin ve BDNF'nin plazma konsantrasyonları değerlendirilmiş. ATP seviyesi ve ATP/ADP oranı değeri atletik grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. İstirahat halindeki eritrosit enerji durumu ile korelasyon gösteren eğitilmiş grupta da önemli ölçüde daha yüksek bir BDNF konsantrasyonu kaydedilmiş. Tek seans egzersiz, her iki grupta da ATP eritrosit seviyelerinde önemli bir artışa neden olmuş. Her iki ekserkin (egzersizle salınan) de istirahat kırmızı kan hücresi adenin nükleotidleri ve bozunma ürünleri (BDNF pozitif ve irisin negatif) ile önemli ölçüde korelasyon göstermiş. Egzersize yanıt olarak BDNF ve irisinin kan konsantrasyonu gruplar arasında önemli ölçüde fark teşkil etmemiş. Elde edilen veriler, usta sporcularda daha yüksek bir eritrosit enerji durumunu ve daha düşük pürin bozunma ürünleri konsantrasyonunu ortaya çıkarmış. Ayrıca istirahat plazma ekserkinleri de gruplar arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Sonuç olarak, uzun süreli eğitim, daha yüksek bir eritrosit enerji durumu, daha düşük pürin bozunma ürünleri konsantrasyonu ve değiştirilmiş ekserkin konsantrasyonu (daha yüksek BDNF ve daha düşük irisin kan konsantrasyonları) tarafından yansıtılan egzersiz adaptasyonu ile sonuçlanmış (352). Bu çalışmaya bakıldığı zaman egzersiz adaptasyonu gerçekleştiren kişilerde daha yüksek BDNF ve daha düşük irisin konsantrasyonu anlamına gelen değiştirilmiş ekserkin konsantrasyonu mevcuttur. Bizim çalışmamızda da düzenli ve süpervizyon eşliğinde yapılan aerobik egzersizi verdiğimiz grupta ekserkin konsantrasyonlarını benzer şekilde tespit etmiş olabiliriz.

Çalışmamızda RA+Ev egzersizi grubunda egzersiz tedavisi sonrası serum İrisin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunurken, RA+KPR+Ev egzersizi grubunda serum İrisin düzeylerindeki artış anlamlı değildi. KPR alan grupta ek olarak serum BDNF düzeylerindeki egzersiz tedavisi sonrası artış

istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Her iki molekül için yüzde değişim tablolarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilemese de korelasyon analizine bakıldığında irisin ve BDNF arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Yukarıda da bazılarından bahsettiğimiz gibi literatürde egzersiz ve BDNF ilişkisi ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlara varılmıştır. Bu durum; BDNF artışının akut ve geçici bir yükseliş olması, merkezi sinir sistemi konsantrasyonunun periferik kan konsantrasyonu ile uyumlu olmamasıyla da ilişkili olabilir. Çalışmamızda hastalardan alınan kan numuneleri egzersiz tedavisi sonrası akut dönemde alınmamıştır. Kargotich ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, orta ila yoğun egzersizin kan hacminde azalmaya, psödo anemiye veya hemokonsantrasyona yol açtığına dikkat çekmişlerdir. Bundan dolayı, egzersiz veya antrenmandan sonra kandaki çözünen maddelerdeki değişikliklerin, İrisin ve BDNF konsantrasyonunda egzersizin neden olduğu gerçek bir değişiklik yerine kan hacmindeki kaymalara bağlı olarak hemokonsantrasyondaki doğal bir değişikliği temsil edebileceğini iddia etmişlerdir (353,354). Tüm bu verilere dayanarak, serum BDNF ve İrisin düzeylerinin birçok parametreden etkilendiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızın bazı güçlü yanları mevcuttu. Gruplar arasında tedavi öncesinde yaş, cinsiyet, hastalık süresi, eğitim düzeyi, sigara ve alkol kullanımı, kullandıkları medikal tedavi, VKİ, anti-CCP ve RF düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamız; aerobik egzersizin RA hastalarında uyku kalitesi, yorgunluk, yaşam kalitesi, depresyon, serum BDNF ve irisin düzeyleri üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Bu sebeple çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını ve gelecekteki çalışmalara ışık tutacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızın en önemli özelliklerinden biri; tedavi başlangıcında hasta gruplarının sağlıklı grup ile karşılaştırılarak başlangıç verilerinin değerlendirilmesidir. Literatürde tedavi öncesi hasta grup ile sağlıklı grubu, uyku kalitesi, yorgunluk, depresyon, yaşam kalitesi, serum İrisin ve BDNF düzeyleri açısından karşılaştırıp aralarındaki farklılıkları ortaya koyduktan sonra, egzersiz müdahalesiyle hasta gruplar arasında parametrelerin değişimini karşılaştıran başka

Çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca, değerlendirme parametrelerinin geniş olması da çalışmanın gücünü artırmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; en büyük limitasyonumuzun takip süresi olduğunu düşünüyoruz, hastaların tedaviden sonraki 3.ay, 6.ay ve 12.ay gibi kontrollerinin de olduğu bir çalışma gelecekte faydalı olabilir. Bir diğer limitasyon ise hasta sayısının azlığı olabilir. Her ne kadar literatüre baktığımızda en çok hastanın dahil edildiği ve en çok parametrelerin ölçüldüğü çalışma olsak da, daha büyük hasta sayılarıyla daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünüyoruz.

Diğer bir limitasyonumuz da, tedavi öncesi verilerin karşılaştırılmasında DAS 28, PUKİ total ve alt parametreleri, Yş, BD, serum BDNF ve irisin düzeyi, SF-36 bazı alt parametreleri gibi değişkenlerde gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi. Gruplar rastgele seçildiği için bu farklılığın oluştuğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle her iki grubun birbiriyle karşılaştırmasında yüzde değişim skorlarını kullandık.

Sonuç olarak; Aerobik egzersiz RA hastalarında hastalık alevlenmesini geciktirmede, uyku kalitesini ve buna ek olarak yorgunluk ve depresyonu azaltmada, yaşam kalitesini artırmada oldukça etkili, medikal tedaviyi destekleyici bir tedavi olarak görünmektedir. RA hastalarının sedanter yaşam ve depresyon eğilimi de göz önünde bulundurulursa fiziksel aktivite ve egzersiz rutin tedavinin bir parçası olmalıdır.

VI. SONUÇLAR

1. Hastaların hastalık aktivitesini ölçmek için kullanılan DAS 28 ESR ve DAS 28 CRP skorlarına bakıldığında, RA+Ev egzersizi grubunda egzersiz tedavisi sonrası anlamlı değişim saptanmazken, RA+KPR+Ev egzersizi grubunda tedavi sonrası DAS 28 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi.
2. Hastaların uyku kalitesinin değerlendirilmesinde sık kullanılan ölçeklerden olan PUKİ değerlendirmesinde RA+Ev egzersizi grubunda anlamlı değişim saptanmadı. Ek olarak KPR alan grupta ise PUKİ total, Öznel uyku kalitesi, Uyku latansı, Uyku bozukluğu parametrelerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı; uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu puanlarının ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı saptandı.
3. Beck depresyon ölçeği ile değerlendirilen depresyon skorunda her iki grupta da tedavi sonrası anlamlı iyileşme saptandı. Gruplar arası karşılaştırmada ise anlamlı fark yoktu.
4. Hastalarda yorgunluk durumunu değerlendirdiğimiz yorgunluk şiddet ölçeğinde sadece ev egzersizi alan grupta tedavi sonrası anlamlı fark saptanmazken, ek olarak KPR alan grupta tedavi sonrası anlamlı iyileşme saptandı.
5. Yaşam kalitesini değerlendirmede kullandığımız SF-36 değerlendirme anketi sonuçlarına göre RA+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası hiçbir alt parametrede iyileşme tespit edilmedi. RA+KPR+Ev egzersizi grubunda ise fiziksel fonksiyon, vitalite, mental sağlık, ağrı ve genel sağlık puanlarının anlamlı şekilde iyileştiği saptandı. Fiziksel rol kısıtlılığı, emosyonel rol kısıtlılığı ve sosyal fonksiyon puanlarının ise tedavi sonrası değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı belirlendi.

6. RA+Ev egzersizi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen serum irisin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken, RA+KPR+Ev egzersizi grubunda serum irisin düzeyinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Her iki grup arasında tedavi öncesi İrisin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olması sebebiyle hesaplanan yüzdelerik değışim oranına bakıldığında ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilemedi.

7. RA+KPR+Ev egzersizi grubunda serum BDNF düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken, RA+Ev egzersizi grubunda serum BDNF düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı değışiklik izlenmedi. Her iki grup arasında tedavi öncesi BDNF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olması sebebiyle hesaplanan yüzdelerik değışim oranına bakıldığında ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilemedi.

8. Kardiyopulmoner rehabilitasyon verilen RA grubunda hastaların tedavi sonrası 6 dakika yürüme testi mesafelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi.

9. Serum İrisin düzeyi ile yaş, hastalık süresi, DAS 28 ESR düzeyi ile düşük düzeyde pozitif korelasyon, DAS 28 CRP ve serum BDNF düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Ek olarak irisin düzeyi ile PUKİ total, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı alt parametrelerinde ve yorgunluk şiddet ölçeği puanları arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

10. Uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla baktığımız PUKİ total değeri ile DAS 28 ESR ve DAS 28 CRP skorları arasında pozitif yönde zayıf korelasyon bulunurken; Yorgunluk şiddet ve Beck depresyon puanları arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

AEROBİK EGZERSİZİN ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA UYKU KALİTESİ, YORGUNLUK, YAŞAM KALİTESİ, DEPRESYON, SERUM BDNF VE İRİSİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Hatice Kudret MİROĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD Tıpta Uzmanlık Tezi

Eylül 2022

Danışman: Prof. Dr. Ümit DÜNDAR

VII. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, aerobik egzersizin RA hastalarında uyku kalitesi, yorgunluk, yaşam kalitesi, depresyon, serum BDNF ve irisın düzeyleri üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2010 ACR/EULAR tanı kriterlerine göre romatoid artrit tanısı konulmuş 20-60 yaş arasında, DAS28 (Disease Activity Score) ≤ 3.2 (düşük hastalık aktivitesi veya remisyon) olan stabil 73 hasta ve yaş-cinsiyet uyumlu 78 sağlıklı erişkin dahil edildi. Hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. 40 hasta içeren 1.gruba, EHA egzersizleri ve büyük kas gruplarına yönelik güçlendirme egzersizlerini içeren ev egzersiz programı verildi. 33 hasta içeren 2.gruba ise ev egzersiz programına ek olarak 4 hafta süresince, haftada 5 gün, toplam 20 seans boyunca Opticare yazılımındaki bisiklet ergometrisi cihazında aerobik egzersiz programı uygulandı. Hastaların egzersiz şiddeti, orta yoğunlukta olup maksimum kalp hızı (220-yaş) ve istirahat kalp hızına göre hesaplanan Karvonen formülü ile belirlendi. Program öncesi 6 DYT kullanılarak verilebilecek maksimum yük hesaplandı. Egzersiz boyunca hesaplanan W_{max} ' ın % 60-80'i arasında güç uygulandı. Hastalar tedavi başlangıcında ve tedavi bitiminde (4.hafta) olmak üzere 2 kez aynı hekim tarafından değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, hastalık süresi, medikal tedavisi ve otoantikör düzeyi (anti-CCP, RF) kaydedildi. Hastalık aktivitesi DAS 28 ile, uyku kalitesi PUKİ ile, yorgunluk düzeyi YŞÖ ile, depresyon BDÖ ile, yaşam kalitesi SF-36 ile, egzersiz kapasitesi 6DYT ile değerlendirildi. Biyobelirteç olarak; serum İrisin ve BDNF düzeyleri ELİSA kiti ile bakıldı ve sonuçlar ng/dl olarak kaydedildi. Sağlıklı erişkin grubundan ise sadece bir defaya mahsus kan numunesi alınarak

demografik ve klinik parametreler sorgulandı. İstatistiksel analiz Windows için geliştirilmiş SPSS 25 kullanılarak yapıldı. $p<0.05$ olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: İlk değerlendirmede RA hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla uyku kalitesi ve yaşam kalitesinin belirgin düşük olduğu, yorgunluk ve depresyonun ise daha fazla görüldüğü saptandı. Egzersiz tedavisi sonrası her iki RA grubunda da depresyon skorlarında belirgin azalma olmasına rağmen gruplar arası anlamlı fark yoktu. Aerobik egzersiz alan grupta ek olarak DAS 28 skorlarında azalma, PUKİ total ve öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku bozukluğu parametrelerinde azalma, Yorgunluk şiddet ölçeği puanlarında azalma, SF-36'da fiziksel fonksiyon, vitalite, mental sağlık, ağrı, genel sağlık alt parametrelerinde iyileşme ve 6 dakika yürüme testi mesafesinde anlamlı artış tespit edildi ($p<0.05$). Tedavi öncesi ve sonrası serum irisin ve BDNF düzeylerinin yüzdelik değişim oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$). BDNF ve irisin düzeyleri birbirleriyle pozitif korelasyon gösterdi ($r>0.50$). Ek olarak İrisin düzeyi yaş, hastalık aktivitesi, hastalık süresi ile zayıf düzeyde pozitif korelasyon gösterdi ($r<0.50$).

Sonuç: Aerobik egzersiz, RA hastalarında hastalık alevlenmesini geciktirmede, yorgunluk ve depresyonu azaltmada, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve uyku kalitesini artırmada oldukça etkili ve medikal tedaviyi destekleyici bir tedavi olarak görünmektedir. RA hastalarında fiziksel aktivite ve egzersiz rutin tedavinin bir parçası olmalıdır. Öte yandan gelecekte biyobelirteçlerin egzersiz ve uykuyla ilişkisini daha net değerlendirebilmek için hasta sayısının daha fazla olduğu, daha uzun takip süresi olan çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışma; RA hastalarında aerobik egzersizin uyku kalitesi, yorgunluk, yaşam kalitesi, depresyon, serum BDNF ve irisin düzeyleri üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, Uyku kalitesi, Aerobik egzersiz, İrisin, BDNF

**THE EFFECTS OF AEROBIC EXERCISE ON SLEEP QUALITY,
FATIGUE, QUALITY OF LIFE, DEPRESSION, SERUM BDNF AND
IRISIN LEVELS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS**

Dr. Hatice Kudret MİROĞLU

Afyonkarahisar University of Health Sciences

**Faculty of Medicine Department of Physical Medicine and Rehabilitation
Thesis**

September 2022

Supervisor: Prof. Dr. Ümit DÜNDAR

VIII. ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the effects of aerobic exercise on sleep quality, fatigue, quality of life, depression, serum BDNF and irisin levels in RA patients.

Materials and Methods: 73 patients diagnosed with rheumatoid arthritis according to the 2010 ACR/EULAR diagnostic criteria were included to our study. Patients were between 20-60 years of age and had DAS 28 (Disease Activity Score) ≤ 3.2 (low disease activity or remission). In addition, 78 age- and sex-matched healthy adults were included. The patients were randomly divided into two different groups. The first group, which included 40 patients, was given a home exercise program including ROM exercises and strengthening exercises for large muscle groups. In the second group, which included 33 patients, in addition to the home exercise program, an aerobic exercise program was applied on the bicycle ergometry device in the Opticare software for 4 weeks, 5 days a week, for a total of 20 sessions. The exercise intensity of the patients was of moderate intensity and was determined by the Karvonen formula calculated according to the maximum heart rate (220-years) and resting heart rate. Before the program, the maximum load that could be given to the patients was calculated using 6 MWT. Between 60-80% of the calculated Wmax was applied throughout the exercise. The patients were evaluated by the same physician twice, at the beginning of the treatment and at the end of the treatment (4th week). Demographic data, disease duration, medical treatment and autoantibody level (anti-CCP, RF) of the patients were recorded. Disease activity was evaluated by DAS 28, sleep quality by PSQI, fatigue level by FSS, depression by BDI, quality of life by SF-36 and exercise capacity by 6 MWT. As a biomarker; serum Irisin and BDNF levels were

evaluated with the ELISA kit and the results were recorded as ng/dl. Only one blood sample was taken from the healthy adult group, demographic and clinical parameters were questioned. Statistical analysis was done with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25 developed for Windows. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: In the first evaluation, it was determined that sleep quality and quality of life were significantly lower in RA patients compared to healthy individuals, and fatigue and depression were more common. Although there was a significant decrease in depression scores in both RA groups after exercise therapy, there was no significant difference between the groups. In addition, in the group receiving aerobic exercise, DAS 28 scores decreased, PUKI total and subjective sleep quality, sleep latency, sleep disorder parameters decreased, Fatigue severity scale scores decreased, physical function, vitality, mental health, pain, general health subscales in SF-36 parameters improved and a significant increase in the 6-minute walking test distance were detected ($p < 0.05$). When the percentage changes in serum irisin and BDNF levels before and after treatment were compared, no statistical significance was observed between the groups ($p > 0.05$). BDNF and irisin levels were positively correlated with each other ($r > 0.50$). Moreover, irisin level showed a weak positive correlation with age, disease activity, and disease duration ($r < 0.50$).

Conclusion: Aerobic exercise is very effective in delaying disease exacerbation, reducing fatigue and depression, increasing quality of life, exercise capacity and sleep quality in RA patients, and appears to be a supportive therapy for medical treatment. Physical activity and exercise should be part of routine treatment in RA patients. On the other hand, studies with a larger number of patients and longer follow-up periods are needed in order to more clearly evaluate the relationship of biomarkers with exercise and sleep in RA patients in the future. This is the first study to examine the effects of aerobic exercise on sleep quality, fatigue, quality of life, depression, serum BDNF and irisin levels in RA patients.

Key words: Rheumatoid arthritis, Sleep quality, Aerobic exercise, Irisin, BDNF

IX. KAYNAKLAR

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism [Internet]* 2010; 62: 2569–2581. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20872595>.
2. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. In: Beyazova M. Gökçe-Kutsal Y, ed. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Öncü Basımevi, Ankara: 2000; 1549–1576.
3. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England) [Internet]* 2001; 358: 903–911. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11567728>.
4. Vitturi BK, Nascimento BAC, Alves BR, de Campos FSC, Torigoe DY. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia [Internet]* 2019; 69: 81–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31447371>.
5. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England) [Internet]* 2010; 376: 1094–1108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20870100>.
6. Fox DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: 2001; 617–623.
7. Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases [Internet]* 2005; 11: S39–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16357749>.
8. Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *American family physician [Internet]* 2018; 97: 455–462. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29671563>.
9. Croia C, Bursi R, Suter D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology [Internet]* 37: 347–357. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31111823>.
10. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature [Internet]* 2012; 481: 463–468. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237023>.

11. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone [Internet]* 2015; 80: 115–125. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26453501>.
12. Rabiee F, Lachinani L, Ghaedi S, Nasr-Esfahani MH, Megraw TL, Ghaedi K. New insights into the cellular activities of Fndc5/Irisin and its signaling pathways. *Cell & bioscience [Internet]* 2020; 10: 51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32257109>.
13. Zhang Y, Li R, Meng Y et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes [Internet]* 2014; 63: 514–525. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24150604>.
14. Zhang J, Valverde P, Zhu X et al. Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism. *Bone research [Internet]* 2017; 5: 16056. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28944087>.
15. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism: clinical and experimental [Internet]* 2012; 61: 1725–1738. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23018146>.
16. Chang JS, Kim TH, Nguyen TT, Park K-S, Kim N, Kong ID. Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: A cross-sectional community-based study. *Geriatrics & gerontology international [Internet]* 2017; 17: 2266–2273. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28394089>.
17. Kimura T, Kaneko F, Iwamoto E, Saitoh S, Yamada T. Neuromuscular electrical stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor in humans. *Experimental brain research [Internet]* 2019; 237: 47–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30306243>.
18. Kesslak JP, So V, Choi J, Cotman CW, Gomez-Pinilla F. Learning upregulates brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid: a mechanism to facilitate encoding and circuit maintenance? *Behavioral neuroscience [Internet]* 1998; 112: 1012–1019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9733207>.
19. Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life sciences [Internet]* 2002; 70: 735–744. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11833737>.
20. Pedard M, Quirié A, Tessier A et al. A reconciling hypothesis centred on brain-derived neurotrophic factor to explain neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology [Internet]* 2021; 60: 1608–1619. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/60/4/1608/6031907>.

21. Wrann CD, White JP, Salogiannnis J et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell metabolism [Internet]* 2013; 18: 649–659. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120943>.
22. Kim H-J, So B, Choi M, Kang D, Song W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Experimental gerontology [Internet]* 2015; 70: 11–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26183690>.
23. Semble EL. Rheumatoid arthritis: new approaches for its evaluation and management. *Archives of physical medicine and rehabilitation [Internet]* 1995; 76: 190–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848078>.
24. Whiting PF, Smidt N, Sterne JAC et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine [Internet]* 2010; 152: 456–464; W155-66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368651>.
25. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine [Internet]* 2011; 365: 2205–2219. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150039>.
26. Appelboom T HPH. Appelboom T, Halberg P. History. In: Hochberg M, Silman AJ SJ, Weinblatt ME WM, eds. *Rheumatology*. The Mosby Company, Spain: 2003; 753–756.
27. Al-Rubaye AF, Kadhim MJ, Hameed IH. Rheumatoid Arthritis: History, Stages, Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research* 2017; 9.
28. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clinical rheumatology [Internet]* 2005; 24: 212–214. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15940553>.
29. Akar S, Akkoç N. Epidemiology of rheumatoid arthritis Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. *Epidemiology of rheumatoid arthritis Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; : 2:1-6.
30. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis research [Internet]* 2002; 4 Suppl 3: S265-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110146>.
31. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis and rheumatism [Internet]* 2000; 43: 30–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10643697>.

32. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *British journal of rheumatology [Internet]* 1993; 32: 903–907. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8402000>.
33. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *The Journal of rheumatology [Internet]* 1986; 13: 899–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3820198>.
34. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best practice & research. Clinical rheumatology [Internet]* 2017; 31: 3–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29221595>.
35. Zhang J, Wang X, Fahmi H et al. Role of TL1A in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) [Internet]* 2009; 183: 5350–5357. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786547>.
36. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nature genetics [Internet]* 2010; 42: 508–514. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453842>.
37. Guo J, Li Z. Genetic markers and clinical relevance in rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases [Internet]* 2016; 19: 109–113. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26620943>.
38. MacGregor AJ, Silman AJ. Rheumatology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME WM, ed. *Rheumatology*. Mosby, Toronto: 2003; 757–763.
39. Doria A, Sarzi-Puttini P, Shoenfeld Y. Infections, rheumatism and autoimmunity: the conflicting relationship between humans and their environment. *Autoimmunity reviews [Internet]* 2008; 8: 1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707029>.
40. Peter E. Lipsky. İç hastalıkları. In: Harrison, ed. *İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe*. 2000; 1928–1937.
41. Schmickler J, Rupprecht A, Patschan S et al. Cross-Sectional Evaluation of Periodontal Status and Microbiologic and Rheumatoid Parameters in a Large Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Journal of periodontology [Internet]* 2017; 88: 368–379. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27858553>.
42. Bloemendal A, Van der Zee R, Rutten VP, van Kooten PJ, Farine JC, van Eden W. Experimental immunization with anti-rheumatic bacterial extract OM-89 induces T cell responses to heat shock protein (hsp)60 and hsp70; modulation of peripheral immunological tolerance as its possible mode of

action in the treatment of rheumatoid arthritis. Clinical and experimental immunology [Internet] 1997; 110: 72–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9353151>.

43. Alpízar-Rodríguez D, Finckh A. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. Seminars in immunopathology [Internet] 2017; 39: 461–468. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28451785>.
44. Cutolo M, Serio B, Villaggio B, Pizzorni C, Cravotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. Annals of the New York Academy of Sciences [Internet] 2002; 966: 131–142. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114267>.
45. Harris ED, Budd CR FG. Kelley's textbook of rheumatology. In: Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: 2005; 996–1042.
46. Cutolo M. Androgens in rheumatoid arthritis: when are they effectors? Arthritis research & therapy [Internet] 2009; 11: 126. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19804618>.
47. Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. Scandinavian journal of rheumatology [Internet] 35: 169–174. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766362>.
48. Hutchinson D, Moots R. Cigarette smoking and severity of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England) [Internet] 2001; 40: 1426–1427. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752525>.
49. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren A-K et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. Annals of the rheumatic diseases [Internet] 2008; 67: 1488–1492. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413445>.
50. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism [Internet] 2004; 50: 3085–3092. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476204>.
51. De Roos AJ, Koehoorn M, Tamburic L, Davies HW, Brauer M. Proximity to traffic, ambient air pollution, and community noise in relation to incident rheumatoid arthritis. Environmental health perspectives [Internet] 2014; 122: 1075–1080. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24905961>.
52. Turesson C, Bergström U, Pikwer M, Nilsson J-Å, Jacobsson LTH. A high body mass index is associated with reduced risk of rheumatoid arthritis in men, but not in women. Rheumatology (Oxford, England) [Internet] 2016;

- 55: 307–314. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26350488>.
53. Bärebring L, Winkvist A, Gjertsson I, Lindqvist HM. Poor Dietary Quality Is Associated with Increased Inflammation in Swedish Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients [Internet]* 2018; 10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30340316>.
 54. Hu Y, Costenbader KH, Gao X et al. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *The American journal of clinical nutrition [Internet]* 2014; 100: 959–967. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030783>.
 55. Jalil SF, Arshad M, Bhatti A et al. Rheumatoid arthritis: What have we learned about the causing factors? *Pakistan journal of pharmaceutical sciences [Internet]* 2016; 29: 629–645. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27087104>.
 56. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis and rheumatism [Internet]* 2007; 56: 2143–2149. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17599737>.
 57. Hurley B, Reuter I. Aging, physical activity, and disease prevention. *Journal of aging research [Internet]* 2011; 2011: 782546. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748011>.
 58. Bankhead C, Silman A, Barrett B, Scott D, Symmons D. Incidence of rheumatoid arthritis is not related to indicators of socioeconomic deprivation. *The Journal of rheumatology [Internet]* 1996; 23: 2039–2042. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8970038>.
 59. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L, EIRA Study Group. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Annals of the rheumatic diseases [Internet]* 2005; 64: 1588–1594. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843455>.
 60. Cooper GS. Occupational exposures and risk of rheumatoid arthritis: continued advances and opportunities for research. *The Journal of rheumatology [Internet]* 2008; 35: 950–952. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528947>.
 61. Coskun Benlidayi I. Sleep impairment: an obstacle to achieve optimal quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international [Internet]* 2018; 38: 2183–2192. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30206671>.
 62. Løppenthin K, Esbensen BA, Jennum P et al. Effect of intermittent aerobic exercise on sleep quality and sleep disturbances in patients with rheumatoid

- arthritis - design of a randomized controlled trial. BMC musculoskeletal disorders [Internet] 2014; 15: 49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24559487>.
63. Ergin S. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. In: Beyazova M KYG (edt)., ed. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevleri, Ankara: 2016; 1803–1817.
64. Wisłowska M. [Etiopathogenesis of rheumatoid arthritis]. Przegląd lekarski [Internet] 1996; 53: 755–760. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091957>.
65. Paleolog EM, Miotla JM. Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target. Angiogenesis [Internet] 1998; 2: 295–307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14517450>.
66. Kasama T, Isozaki T, Takahashi R, Miwa Y. Clinical effects of tocilizumab on cytokines and immunological factors in patients with rheumatoid arthritis. International immunopharmacology [Internet] 2016; 35: 301–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27085681>.
67. Chabaud M, Durand JM, Buchs N et al. Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. Arthritis and rheumatism [Internet] 1999; 42: 963–970. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10323452>.
68. Direskeneli H. Romatoid Artrit Etiopatogezi. Ankara: 2002.
69. Sommer OJ, Kladosek A, Weiler V, Czembirek H, Boeck M, Stiskal M. Rheumatoid arthritis: a practical guide to state-of-the-art imaging, image interpretation, and clinical implications. Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc [Internet] 25: 381–398. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798057>.
70. Gerber N, Dixon ASJ. Synovial cysts and juxta-articular bone cysts (geodes). ; Seminars in Arthritis and Rheumatism. 1974.
71. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. European journal of radiology [Internet] 1998; 27 Suppl 1: S18-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9652497>.
72. Hamuryudan V. Romatoid Artrit: Klinik Bulgular. Türkiye Klinikleri J Immunology-Rheumatology 2001; 1: 4–7.
73. Elliot JR OJ. Romatolojinin Sırları. In: Sterling G West MD. Ceviri Sirioğlu I, ed. Romatolojinin Sırları. Nobel Tıp Kitabevleri, 2005; 117–128.
74. C. KTK. Romatoloji Atlası. Adare international Ltd. Şti. İstanbul şubesi,

İstanbul: 2012.

75. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. American family physician *[Internet]* 2011; 84: 1245–1252. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150658>.
76. Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. Rheumatic diseases clinics of North America *[Internet]* 2005; 31: 19–27, vii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15639053>.
77. Brasington RD. . Mosby,. In: In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MF E, ed. Rheumatology. Elsevier, Philadelphia: 2011; 829–838.
78. Gordon DA SA. Rheumatology. In: In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME WM (eds), ed. Rheumatology. Philadelphia: 2003; 765–780.
79. Tilstra JS, Lienesch DW. Rheumatoid Nodules. Dermatologic clinics *[Internet]* 2015; 33: 361–371. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26143419>.
80. Raza K, Falciani F, Curnow SJ et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. Arthritis research & therapy *[Internet]* 2005; 7: R784–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987480>.
81. Shlobin NA, Dahdaleh NS. Cervical spine manifestations of rheumatoid arthritis: a review. Neurosurgical review *[Internet]* 2021; 44: 1957–1965. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33037539>.
82. Heywood AW, Meyers OL. Rheumatoid arthritis of the thoracic and lumbar spine. The Journal of bone and joint surgery. British volume *[Internet]* 1986; 68: 362–368. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3733796>.
83. Zhen P, Li X, Zhou S, Lu H, Chen H, Liu J. Total hip arthroplasty to treat acetabular protrusions secondary to rheumatoid arthritis. Journal of orthopaedic surgery and research *[Internet]* 2018; 13: 92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29673377>.
84. Hatemi G, Yazici H. Romatoid Artrit. Türkiye Klinikleri J İmmunol Rheumatol-Special Topics 2009; 2: 1–11.
85. Nomura A, Fujita Y, Haji Y et al. Clinical images: Baker’s cyst in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism *[Internet]* 2011; 63: 774. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954184>.
86. Chmell MJ, Scott RD. Total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. An overview. Clinical orthopaedics and related research *[Internet]* 1999; : 54–60. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10627718>.

87. Brooks F, Hariharan K. The rheumatoid forefoot. Current reviews in musculoskeletal medicine *[Internet]* 2013; 6: 320–327. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23943297>.
88. Mann RA, Horton GA. Management of the foot and ankle in rheumatoid arthritis. Rheumatic diseases clinics of North America *[Internet]* 1996; 22: 457–476. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844908>.
89. Davis JM, Matteson EL, American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism. My treatment approach to rheumatoid arthritis. Mayo Clinic proceedings *[Internet]* 2012; 87: 659–673. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766086>.
90. Venables, P., & Maini RN. 1. . Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. obtenido, el, 2016.
91. Lwin MN, Serhal L, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid Arthritis: The Impact of Mental Health on Disease: A Narrative Review. Rheumatology and therapy *[Internet]* 2020; 7: 457–471. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32535834>.
92. Fifield J, Tennen H, Reisine S, McQuillan J. Depression and the long-term risk of pain, fatigue, and disability in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism *[Internet]* 1998; 41: 1851–1857. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9778227>.
93. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology *[Internet]* 2005; 32: 1013–1019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15940760>.
94. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MAFJ. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. Arthritis care & research *[Internet]* 2013; 65: 1128–1146. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335492>.
95. Katz P. Causes and consequences of fatigue in rheumatoid arthritis. Current opinion in rheumatology *[Internet]* 2017; 29: 269–276. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28207494>.
96. Goldenberg. D. L. Overview of chronic widespread (centralized) pain in the rheumatic diseases. 2019.
97. Baker JF, Cannon GW, Ibrahim S, Haroldsen C, Caplan L, Mikuls TR. Predictors of longterm changes in body mass index in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology *[Internet]* 2015; 42: 920–927. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25834210>.
98. Ziff M. The rheumatoid nodule. Arthritis and rheumatism *[Internet]* 1990;

- 33: 761–767. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2194460>.
99. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. Current opinion in rheumatology [Internet] 2013; 25: 360–366. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425964>.
 100. Turesson C, Matteson EL. Rheumatology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weisman MH, eds. Rheumatology. Philadelphia: 2011; 839–848.
 101. Oien RF, Håkansson A, Hansen BU. Leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis--a prospective study of aetiology, wound healing and pain reduction after pinch grafting. Rheumatology (Oxford, England) [Internet] 2001; 40: 816–820. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11477288>.
 102. Sanguenza OP, Caudell MD, Mengesha YM et al. Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis in rheumatoid arthritis. Journal of the American Academy of Dermatology [Internet] 2002; 47: 251–257. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12140472>.
 103. Pope JE, Al-Bishri J, Al-Azem H, Ouimet JM. The temporal relationship of Raynaud's phenomenon and features of connective tissue disease in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology [Internet] 2008; 35: 2329–2333. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843783>.
 104. Hewitt D, Cole J. Rheumatoid nodules without arthritis. The Australasian journal of dermatology [Internet] 2005; 46: 93–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842402>.
 105. Su Y, Yang C. Keratoconjunctivitis Sicca in Sjögren's Syndrome. The New England journal of medicine [Internet] 2020; 383: 1663. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33085863>.
 106. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. Clinics in chest medicine [Internet] 2010; 31: 451–478. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692539>.
 107. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. Current opinion in rheumatology [Internet] 2008; 20: 340–346. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18388528>.
 108. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine [Internet] 1998; 157: 199–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445300>.
 109. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease:

manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society [Internet]* 2021; 30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34168062>.

110. Crowson CS, Liao KP, Davis JM et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *American heart journal [Internet]* 2013; 166: 622-628.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24093840>.
111. Ahern M, Lever J V, Cosh J. Complete heart block in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases [Internet]* 1983; 42: 389–397. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6882034>.
112. Ramos-Remus C, Duran-Barragan S, Castillo-Ortiz JD. Beyond the joints: neurological involvement in rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology [Internet]* 2012; 31: 1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21932019>.
113. Joaquim AF, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews [Internet]* 2015; 14: 1116–1122. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26238502>.
114. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology [Internet]* 2002; 31: 251–259. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12455813>.
115. Breedveld FC, Fibbe WE, Cats A. Neutropenia and infections in Felty's syndrome. *British journal of rheumatology [Internet]* 1988; 27: 191–197. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3378123>.
116. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo [Internet]* 2018; 70: 212–224. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30570239>.
117. Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, Helin H, Pasternack A. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology [Internet]* 1997; 36: 1189–1195. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9402863>.
118. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Hakala M. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. *Rheumatology (Oxford, England) [Internet]* 1999; 38: 499–503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10402068>.
119. Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: an update. *Current opinion in rheumatology [Internet]* 2015; 27: 63–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25405822>.
120. Halla JT, Koopman WJ, Fallahi S, Oh SJ, Gay RE, Schrohenloher RE. Rheumatoid myositis. Clinical and histologic features and possible

- pathogenesis. Arthritis and rheumatism *[Internet]* 1984; 27: 737–743. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6378209>.
121. Shim J-H, Stavre Z, Gravalles EM. Bone Loss in Rheumatoid Arthritis: Basic Mechanisms and Clinical Implications. Calcified tissue international *[Internet]* 2018; 102: 533–546. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29204672>.
 122. Cutolo M, Kitas GD, van Riel PLCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. Seminars in arthritis and rheumatism *[Internet]* 2014; 43: 479–488. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24080116>.
 123. Tıkız. C. Romatoloji. In: Ataman Ş YP, ed. Romatoloji. Ankara: 2012; 514.
 124. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy *[Internet]* 2008; 10: R45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433475>.
 125. Baecklund E, Sundström C, Ekblom A et al. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B cell lymphoma. Arthritis and rheumatism *[Internet]* 2003; 48: 1543–1550. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794821>.
 126. Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. Rheumatic diseases clinics of North America *[Internet]* 1987; 13: 545–568. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3324205>.
 127. Firestein GS. Kelley’s Textbook of Rheumatology. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. Kelley’s Textbook of Rheumatology. WB Saunders, Philadelphia: 2001; 921–966.
 128. John D Issacs. Larry W Moreland (eds). Romatoid Artrit. 1. Baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd Şti, İstanbul: 2003.
 129. Salvador G, Gomez A, Vinas O et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? Rheumatology (Oxford, England) *[Internet]* 2003; 42: 972–975. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730510>.
 130. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Annals of internal medicine *[Internet]* 2007; 146: 797–808. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548411>.
 131. Berglin E, Padyukov L, Sundin U et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy *[Internet]* 2004; 6: R303-8. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225365>.

132. Çiftci İH. An Analysis of Laboratory Characteristics of Patients with Suspected Rheumatoid Arthritis. Turkish Journal of Rheumatology [Internet] 2013; 28: 27–31. Available from: <http://www.tjr.org.tr/text.php3?id=495>.
133. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. Seminars in arthritis and rheumatism [Internet] 1994; 24: 91–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7839158>.
134. Ballou S. Kushner I. Kelley's Textbook of Rheumatology. In: E. Haris, ed. Kelley's Textbook of Rheumatology. 2005.
135. Hobbs K. Laboratory evaluation in starling. In: G West. R. Secrets., ed. . Philadelphia: 2003; 52.
136. Shmerling RH. Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited. Southern medical journal [Internet] 2005; 98: 704–711; quiz 712–713, 728. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16108239>.
137. Altobelli E, Angeletti PM, Piccolo D, De Angelis R. Synovial Fluid and Serum Concentrations of Inflammatory Markers in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Osteoarthritis: A Systematic Review. Current rheumatology reviews [Internet] 2017; 13: 170–179. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28460627>.
138. Drosos AA, Pelechas E, Voulgari P V. Conventional radiography of the hands and wrists in rheumatoid arthritis. What a rheumatologist should know and how to interpret the radiological findings. Rheumatology international [Internet] 2019; 39: 1331–1341. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31119369>.
139. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Østergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. Arthritis and rheumatism [Internet] 2004; 50: 2103–2112. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15248207>.
140. Klarlund M, Østergaard M, Jensen KE, Madsen JL, Skjødt H, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. Annals of the rheumatic diseases [Internet] 2000; 59: 521–528. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10873961>.
141. Chim HW, Reese SK, Toomey SN, Moran SL. Update on the surgical treatment for rheumatoid arthritis of the wrist and hand. Journal of hand therapy: official journal of the American Society of Hand Therapists [Internet] 27: 134–141; quiz 142. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24530143>.

142. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* (London, England) [Internet] 2009; 373: 659–672. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19157532>.
143. Duruöz T. Romatoid artrit Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi. In: 1.Ulusal Romatizmal Hastalıklar Kongresi, Özet Kitabı. Antalya: 2006; 019.
144. Smolen JS, Aletaha D. Monitoring rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology* [Internet] 2011; 23: 252–258. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21427576>.
145. Smolen, J., & Aletaha D. Assessment of rheumatoid arthritis activity in clinical trials and clinical practice. 2012.
146. Kolflaath J. [Re: VAS--visual analog scale]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke* [Internet] 2014; 134: 1019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24865707>.
147. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Cl. *Arthritis care & research* [Internet] 2011; 63 Suppl 1: S14-36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588741>.
148. Sunar I, Yilmaz Tasdelen O, Garip Cimen Y, Bodur H. Translation and validation of the Turkish language version of the Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5. *International journal of rheumatic diseases* [Internet] 2017; 20: 2012–2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725498>.
149. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *The Quarterly journal of medicine* [Internet] 1968; 37: 393–406. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4877784>.
150. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis and rheumatism* [Internet] 1993; 36: 729–740. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8507213>.
151. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* (Oxford, England) [Internet] 2003; 42: 244–257. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12595618>.

152. Angın A. Romatoid artritli hastalarda osteoprotgerin (OPG) ve nükleer faktör kapanın reseptör aktivatörünün ligand (RANKL) düzeyleri. Uzmanlık Tezi. 2005.
153. Ceceli E, Öken Ö KS. Fiziksel Tıp. In: Fiziksel Tıp. 2000; 131–134.
154. de Jong Z, van der Heijde D, McKenna SP, Whalley D. The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *British journal of rheumatology [Internet]* 1997; 36: 878–883. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9291857>.
155. STEINBROCKER O, TRAEGER CH, BATTERMAN RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *Journal of the American Medical Association [Internet]* 1949; 140: 659–662. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18150288>.
156. KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases [Internet]* 1957; 16: 485–493. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13498603>.
157. Sharp JT. Radiologic assessment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism [Internet]* 1989; 32: 221–229. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2645876>.
158. Tıkız. C. Romatoid Artritte Görüntüleme. In: Ataman Ş., ed. Romatoloji. Ankara: 2012; 507–529.
159. Wolfe F, Zwiilich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism [Internet]* 1998; 41: 1072–1082. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9627017>.
160. Sokka T, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *The Journal of rheumatology [Internet]* 1999; 26: 1681–1685. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10451062>.
161. Peter E. Lipsky. Rheumatoid Arthritis. In: Fauci, AS. Braunwald E (Eds), eds. *Harrison's principles of internal medicine*. Mc Graw-Hill Companies, USA: 1998; 1880–1888.
162. Villa-Blanco JI, Calvo-Alén J. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy. *Drugs & aging [Internet]* 2009; 26: 739–750. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19728748>.
163. Gümüşdis G. Üstün E (Ed). In: Üstün E, ed. *Klinik Romatoloji*. Deniz Matbaası, İstanbul: 1999; 170–174.

164. Cohen, S., & Cannella A. In UpToDate. In: Walters, Kluwer W (MA), eds. Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial conventional nonbiologic DMARD therapy. 2019.
165. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis and rheumatism [Internet]* 2000; 43: 22–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10643696>.
166. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine [Internet]* 2004; 350: 2591–2602. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201416>.
167. Ataman Ş. Management of Rheumatoid Arthritis: Consensus Recommendations From the Turkish League Against Rheumatism. *Turkish Journal of Rheumatology [Internet]* 2011; 26: 273–294. Available from: <http://www.tjr.org.tr/text.php?id=430>.
168. Green MJ, Gough AKS, Devlin J et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England) [Internet]* 2003; 42: 83–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12509618>.
169. Wagner E, Ammer K, Kolarz G et al. Predicting factors for severity of rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study of 172 patients over 3 years. *Rheumatology international [Internet]* 2007; 27: 1041–1048. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429638>.
170. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology [Internet]* 2005; 13: 343–370. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16354389>.
171. Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nature Reviews Cardiology [Internet]* 2020; 17: 574–584. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0366-z>.
172. Hoes JN, Jacobs JWJ, Verstappen SMM, Bijlsma JWJ, Van der Heijden GJMG. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases [Internet]* 2009; 68: 1833–1838. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066177>.
173. M. Stanley Cohen MDTed R Mikuls M. Initial treatment of rheumatoid arthritis in adults,” uptodate,. 2019.
174. O'Dell, J. R., & Matteson EL. Use of glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis. In UpToDate. 2019.
175. Majumder P, Sudharshan S, Biswas J. Anti-Inflammatory Therapy in Uveitis. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery* 2009;

3: 188–194.

176. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis and rheumatism [Internet]* 2002; 46: 328–346. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11840435>.
177. Battistone MJ WH. Disease-modifying antirheumatic drugs 3: methotrexate. In: Hochberg MC, Smolen JS S, AJ, Weinblatt ME WM, eds. *Rheumatology*. Mosby, 2008; 449–457.
178. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism [Internet]* 2004; 34: 465–483. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15305245>.
179. Rabischong B, Tran X, Sleiman AA et al. Predictive factors of failure in management of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate: a general population-based analysis from the Auvergne Register, France. *Fertility and sterility [Internet]* 2011; 95: 401–404, 404.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850718>.
180. Ponzano S. Design and synthesis of new Nine-and Ten-membered Oxabicycles with Antitumor Activity. *Docking and Biological Studies*. 2014; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/237152278>.
181. García-Patos V. Rheumatoid nodule. *Seminars in cutaneous medicine and surgery [Internet]* 2007; 26: 100–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544962>.
182. Capell HA MR. MH. In: Hochberg MC, Smolen JS S, AJ, Weinblatt ME WM, eds. *Rheumatology*. Mosby, 2008; 437–447.
183. Özgöçmen S. Ataman Ş, Yalçın P. In: Ataman Ş YP, ed. *Romatoloji*. MN Medikal & Nobel kitabevi, Ankara: 2012; 597–606.
184. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *The Journal of rheumatology [Internet]* 2006; 33: 722–731. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16583475>.
185. Mushtaq S, Sarkar R. Sulfasalazine in dermatology: A lesser explored drug with broad therapeutic potential. *International journal of women's dermatology [Internet]* 2020; 6: 191–198. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32637543>.
186. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases [Internet]* 2000; 59: 841–849. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11053058>.
187. Kremer JM. Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for

- combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism [Internet]* 1999; 29: 14–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468411>.
188. Cohen S CM. Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial biologic DMARD therapy. *UptoDate*,. 2017.
 189. Dayer JM, Cutolo M. Is there a rationale to using leflunomide in early rheumatoid arthritis? *Clinical and experimental rheumatology [Internet]* 23: 404–412. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15971434>.
 190. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, van de Putte LB. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet (London, England) [Internet]* 1990; 335: 539. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1968547>.
 191. Nika M, Blachley TS, Edwards P, Lee PP, Stein JD. Regular examinations for toxic maculopathy in long-term chloroquine or hydroxychloroquine users. *JAMA ophthalmology [Internet]* 2014; 132: 1199–1208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970348>.
 192. dos Reis Neto ET, Kakehasi AM, de Medeiros Pinheiro M et al. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Advances in Rheumatology* 2020; 60.
 193. Fleischmann R, Yocum D. Does safety make a difference in selecting the right TNF antagonist? *Arthritis research & therapy [Internet]* 2004; 6 Suppl 2: S12-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15228616>.
 194. Cush JJ, Kavanaugh A WM. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and treatment: Professional Communications. 2010.
 195. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases [Internet]* 2020; 79: 744–759. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32033937>.
 196. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine [Internet]* 2004; 350: 2167–2179. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15152062>.
 197. Detert J, Klaus P. Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics : targets & therapy [Internet]* 2015; 9: 35–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028960>.
 198. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of*

systematic reviews [Internet] 2005; : CD005113. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034967>.

199. Grøn KL, Glintborg B, Nørgaard M et al. Comparative Effectiveness of Certolizumab Pegol, Abatacept, and Biosimilar Infliximab in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated in Routine Care: Observational Data From the Danish DANBIO Registry Emulating a Randomized Trial. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) [Internet] 2019; 71: 1997–2004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31268624>.
200. M. Gerd R Burmester. “Overview of biologic agents and kinase inhibitors in the rheumatic diseases,” uptodate. 2019; : 2–5.
201. Pelechias E, Voulgari P V, Drosos AA. Golimumab for Rheumatoid Arthritis. *Journal of clinical medicine* [Internet] 2019; 8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30897745>.
202. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents - Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine* [Internet] 2018; 101: 56–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567553>.
203. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheumatic diseases clinics of North America* [Internet] 2009; 35: 745–757, vii–viii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962619>.
204. Simem, S. A. Ğ., & Kemal NAS. Romatolojide Biyolojik Ajanların Kullanımı. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2017; 2(2): 34–45.
205. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid art. *Annals of the rheumatic diseases* [Internet] 2014; 73: 69–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23904473>.
206. Lundquist L. Abatacept: a novel therapy approved for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Advances in therapy* [Internet] 24: 333–345. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17565924>.
207. Köhler BM, Günther J, Kaudewitz D, Lorenz H-M. Current Therapeutic Options in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Journal of clinical medicine* [Internet] 2019; 8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31261785>.
208. Harnett J, Curtis JR, Gerber R, Gruben D, Koenig A. Initial Experience With Tofacitinib in Clinical Practice: Treatment Patterns and Costs of Tofacitinib Administered as Monotherapy or in Combination With Conventional Synthetic DMARDs in 2 US Health Care Claims Databases. *Clinical therapeutics* [Internet] 2016; 38: 1451–1463. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27112534>.

209. Forestier R, André-Vert J, Guillez P et al. Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines. Joint bone spine [Internet] 2009; 76: 691–698. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945896>.
210. Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation. Best practice & research. Clinical rheumatology [Internet] 2018; 32: 669–682. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31203925>.
211. Hicks JE. . 2000. The Journal of Musculoskeletal Medicine 2000; 17: 191.
212. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Nightingale P, Kitas GD, Koutedakis Y. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases [Internet] 2013; 72: 1819–1825. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23155222>.
213. Fatma Nurten Eskiuyurt TA. 1. In: Tansu Arasil, ed. DeLisa'nın Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeleri ve Uygulamaları. Güneş Tıp Kitapevi, Ankara: 2021; 717–765.
214. Rausch Osthoff A-K, Niedermann K, Braun J et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases [Internet] 2018; 77: 1251–1260. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29997112>.
215. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Annals of the rheumatic diseases [Internet] 2017; 76: 17–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27697765>.
216. Kurtaiş Y. 1. In: Mehmet Beyazova YGK, ed. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Tıp Kitapevi, Ankara: 2016; 919–938.
217. Küçükdeveci AA. Nonpharmacological treatment in established rheumatoid arthritis. Best practice & research. Clinical rheumatology [Internet] 2019; 33: 101482. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31987686>.
218. Rivera-Brown AM, Frontera WR. Principles of exercise physiology: responses to acute exercise and long-term adaptations to training. PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation [Internet] 2012; 4: 797–804. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23174541>.
219. Cooney JK, Law R-J, Matschke V et al. Benefits of exercise in rheumatoid

- arthritis. *Journal of aging research [Internet]* 2011; 2011: 681640. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21403833>.
220. Mersy DJ. Health benefits of aerobic exercise. *Postgraduate medicine [Internet]* 1991; 90: 103–107, 110–112. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2062750>.
 221. Mead WF, Hartwig R. Fitness evaluation and exercise prescription. *The Journal of family practice [Internet]* 1981; 13: 1039–1050. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7310354>.
 222. Baillet A, Zeboulon N, Gossec L et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis care & research [Internet]* 2010; 62: 984–992. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20589690>.
 223. Strasser B, Leeb G, Strehblow C, Schobersberger W, Haber P, Cauza E. The effects of strength and endurance training in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology [Internet]* 2011; 30: 623–632. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20931346>.
 224. Hazes JM, Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. In: MC H, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME WM, eds. *Rheumatology*. Mosby, Spain: 2003; 915–935.
 225. Küçükdeveci AA, Oral A, Ilieva EM et al. Inflammatory arthritis. The role of physical and rehabilitation medicine physicians. The European perspective based on the best evidence. A paper by the UEMS-PRM Section Professional Practice Committee. *European journal of physical and rehabilitation medicine [Internet]* 2013; 49: 551–564. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24084414>.
 226. Luttosch F, Baerwald C. [Rehabilitation in rheumatology]. *Der Internist [Internet]* 2010; 51: 1239–1245. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20821185>.
 227. Vliet Vlieland TPM, Pattison D. Non-drug therapies in early rheumatoid arthritis. *Best practice & research. Clinical rheumatology [Internet]* 2009; 23: 103–116. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233050>.
 228. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA et al. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine [Internet]* 2018; 59: 260–274. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29170905>.
 229. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature reviews. Endocrinology [Internet]* 2017; 13: 324–337. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28211512>.
 230. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M et al. Irisin is expressed and

- produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. The Journal of clinical endocrinology and metabolism [Internet] 2013; 98: E769-78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23436919>.
231. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. The FEBS journal [Internet] 2014; 281: 739–749. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237962>.
 232. Löffler D, Müller U, Scheuermann K et al. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. The Journal of clinical endocrinology and metabolism [Internet] 2015; 100: 1289–1299. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25625801>.
 233. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo R-R et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. American journal of human biology: the official journal of the Human Biology Council [Internet] 26: 198–207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375850>.
 234. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index. Peptides [Internet] 2013; 39: 125–130. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219488>.
 235. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? Nature [Internet] 2012; 488: E9-10; discussion E10-1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22932392>.
 236. Lee P, Linderman JD, Smith S et al. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. Cell metabolism [Internet] 2014; 19: 302–309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24506871>.
 237. Ma EB, Sahar NE, Jeong M, Huh JY. Irisin Exerts Inhibitory Effect on Adipogenesis Through Regulation of Wnt Signaling. Frontiers in physiology [Internet] 2019; 10: 1085. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31507448>.
 238. Colaiaanni G, Cuscito C, Mongelli T et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America [Internet] 2015; 112: 12157–12162. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26374841>.
 239. Serbest S, Tiftikçi U, Tosun HB, Kısa Ü. The Irisin Hormone Profile and Expression in Human Bone Tissue in the Bone Healing Process in Patients. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research [Internet] 2017; 23: 4278–4283. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28869754>.

240. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M et al. Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via α V Integrin Receptors. *Cell [Internet]* 2018; 175: 1756-1768.e17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30550785>.
241. Rocca WA, Boyd CM, Grossardt BR et al. Prevalence of multimorbidity in a geographically defined American population: patterns by age, sex, and race/ethnicity. *Mayo Clinic proceedings [Internet]* 2014; 89: 1336–1349. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220409>.
242. Yu X-H, Qian K, Jiang N, Zheng X-L, Cayabyab FS, Tang C-K. ABCG5/ABCG8 in cholesterol excretion and atherosclerosis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry [Internet]* 2014; 428: 82–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24252657>.
243. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides [Internet]* 2014; 52: 68–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24345335>.
244. Han F, Zhang S, Hou N, Wang D, Sun X. Irisin improves endothelial function in obese mice through the AMPK-eNOS pathway. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology [Internet]* 2015; 309: H1501-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371167>.
245. Lu J, Xiang G, Liu M, Mei W, Xiang L, Dong J. Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-Null diabetic mice. *Atherosclerosis [Internet]* 2015; 243: 438–448. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26520898>.
246. Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism: clinical and experimental [Internet]* 2014; 63: 233–241. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315778>.
247. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. The p38-PGC-1 α -irisin-betatrophin axis: Exploring new pathways in insulin resistance. *Adipocyte [Internet]* 2014; 3: 67–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24575373>.
248. Sesti G, Andreozzi F, Fiorentino T V et al. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. *Acta diabetologica [Internet]* 2014; 51: 705–713. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619655>.
249. Kurdiova T, Balaz M, Vician M et al. Effects of obesity, diabetes and

- exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *The Journal of physiology [Internet]* 2014; 592: 1091–1107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297848>.
250. Duan H, Ma B, Ma X et al. Anti-diabetic activity of recombinant irisin in STZ-induced insulin-deficient diabetic mice. *International journal of biological macromolecules [Internet]* 2016; 84: 457–463. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712701>.
 251. Wrann CD. FNDC5/irisin - their role in the nervous system and as a mediator for beneficial effects of exercise on the brain. *Brain plasticity (Amsterdam, Netherlands) [Internet]* 2015; 1: 55–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28480165>.
 252. So JH, Huang C, Ge M et al. Intense Exercise Promotes Adult Hippocampal Neurogenesis But Not Spatial Discrimination. *Frontiers in cellular neuroscience [Internet]* 2017; 11: 13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28197080>.
 253. Dun SL, Lyu R-M, Chen Y-H, Chang J-K, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience [Internet]* 2013; 240: 155–162. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470775>.
 254. Hassanzadeh S, Jameie SB, Mehdizadeh M, Soleimani M, Namjoo Z, Soleimani M. FNDC5 expression in Purkinje neurons of adult male rats with acute spinal cord injury following treatment with methylprednisolone. *Neuropeptides [Internet]* 2018; 70: 16–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29907375>.
 255. Hashemi M-S, Ghaedi K, Salamian A et al. Fndc5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells. *Neuroscience [Internet]* 2013; 231: 296–304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219938>.
 256. Moon H-S, Dincer F, Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism: clinical and experimental [Internet]* 2013; 62: 1131–1136. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664146>.
 257. Li D-J, Li Y-H, Yuan H-B, Qu L-F, Wang P. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism: clinical and experimental [Internet]* 2017; 68: 31–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28183451>.
 258. Küster OC, Laptinskaya D, Fissler P et al. Novel Blood-Based Biomarkers of Cognition, Stress, and Physical or Cognitive Training in Older Adults at

- Risk of Dementia: Preliminary Evidence for a Role of BDNF, Irisin, and the Kynurenine Pathway. *Journal of Alzheimer's disease : JAD [Internet]* 2017; 59: 1097–1111. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28731451>.
259. de Oliveira Bristot VJ, de Bem Alves AC, Cardoso LR, da Luz Scheffer D, Aguiar AS. The Role of PGC-1 α /UCP2 Signaling in the Beneficial Effects of Physical Exercise on the Brain. *Frontiers in neuroscience [Internet]* 2019; 13: 292. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30983964>.
 260. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature [Internet]* 2008; 454: 463–469. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650917>.
 261. Mazur-Bialy AI, Bilski J, Wojcik D et al. Beneficial Effect of Voluntary Exercise on Experimental Colitis in Mice Fed a High-Fat Diet: The Role of Irisin, Adiponectin and Proinflammatory Biomarkers. *Nutrients [Internet]* 2017; 9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28425943>.
 262. Mazur-Bialy AI. Irisin acts as a regulator of macrophages host defense. *Life sciences [Internet]* 2017; 176: 21–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28315350>.
 263. Baran A, Myśliwiec H, Kiluk P, Świdarska M, Flisiak I. Serum irisin levels in patients with psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment [Internet]* 2017; 28: 304–308. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2016.1254327>.
 264. Soliman SA, Gad R, Senosy T, Higazi AM, Elshereef R. Serum irisin level in rheumatoid arthritis patients: Relationship to disease activity, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular risk factors. *The Egyptian Rheumatologist [Internet]* 2022; 44: 109–114. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S111011642100096X>.
 265. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis--a critical update. *Peptides [Internet]* 2014; 54: 89–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24472856>.
 266. Daskalopoulou SS, Cooke AB, Gomez Y-H et al. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *European journal of endocrinology [Internet]* 2014; 171: 343–352. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24920292>.
 267. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism [Internet]* 2015; 100: E453-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25514098>.
 268. Lecker SH, Zavin A, Cao P et al. Expression of the irisin precursor FNDC5

- in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circulation. Heart failure [Internet]* 2012; 5: 812–818. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23001918>.
269. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides [Internet]* 2013; 50: 13–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096106>.
 270. Nygaard H, Slettaløkken G, Vegge G et al. Irisin in blood increases transiently after single sessions of intense endurance exercise and heavy strength training. *PloS one [Internet]* 2015; 10: e0121367. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25781950>.
 271. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PloS one [Internet]* 2013; 8: e73680. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24040023>.
 272. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual review of neuroscience [Internet]* 2001; 24: 677–736. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520916>.
 273. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *The EMBO journal [Internet]* 1990; 9: 2459–2464. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2369898>.
 274. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Frontiers in neuroendocrinology [Internet]* 2004; 25: 77–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15571756>.
 275. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar disorders [Internet]* 2002; 4: 183–194. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180273>.
 276. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature [Internet]* 2000; 407: 802–809. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11048732>.
 277. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology [Internet]* 1998; 37: 1553–1561. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886678>.
 278. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience letters [Internet]* 2002; 328: 261–264. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12147321>.
 279. Yamada MK, Nakanishi K, Ohba S et al. Brain-derived neurotrophic factor

- promotes the maturation of GABAergic mechanisms in cultured hippocampal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience [Internet]* 2002; 22: 7580–7585. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196581>.
280. Mizuno K, Carnahan J, Nawa H. Brain-derived neurotrophic factor promotes differentiation of striatal GABAergic neurons. *Developmental biology [Internet]* 1994; 165: 243–256. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8088442>.
 281. Yarrow JF, White LJ, McCoy SC, Borst SE. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Neuroscience letters [Internet]* 2010; 479: 161–165. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553806>.
 282. Tsai C-L, Ukropec J, Ukropcová B, Pai M-C. An acute bout of aerobic or strength exercise specifically modifies circulating exerkine levels and neurocognitive functions in elderly individuals with mild cognitive impairment. *NeuroImage. Clinical [Internet]* 2018; 17: 272–284. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29527475>.
 283. Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, Hartvig P, Aznar S, Knudsen GM. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain research bulletin [Internet]* 2007; 73: 143–149. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499648>.
 284. Okada S, Yokoyama M, Toko H et al. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology [Internet]* 2012; 32: 1902–1909. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22556331>.
 285. Manni L, Nikolova V, Vyagova D, Chaldakov GN, Aloe L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *International journal of cardiology [Internet]* 2005; 102: 169–171. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939120>.
 286. Jiang H, Liu Y, Zhang Y, Chen Z-Y. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris. *Biochemical and biophysical research communications [Internet]* 2011; 415: 99–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22020095>.
 287. Fukushima A, Kinugawa S, Homma T et al. Serum brain-derived neurotrophic factor level predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Journal of cardiac failure [Internet]* 2015; 21: 300–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25639689>.
 288. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia [Internet]*

- 2007; 50: 431–438. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17151862>.
289. Ma L, Gao X-H, Zhao L-P et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and serum levels in Chinese atopic dermatitis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV [Internet]* 2009; 23: 1277–1281. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19522715>.
 290. Raap U, Werfel T, Goltz C et al. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis. *Allergy [Internet]* 2006; 61: 1416–1418. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17073871>.
 291. Fölster-Holst R, Papakonstantinou E, Rüdric U et al. Childhood atopic dermatitis-Brain-derived neurotrophic factor correlates with serum eosinophil cationic protein and disease severity. *Allergy [Internet]* 2016; 71: 1062–1065. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27087278>.
 292. Ozseker F, Büyüköztürk S, Gelincik A et al. Neurotrophins: are they meaningful in chronic spontaneous urticaria? *Asian Pacific journal of allergy and immunology [Internet]* 26: 83–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054925>.
 293. Brunoni AR, Lotufo PA, Sabbag C, Goulart AC, Santos IS, Benseñor IM. Decreased brain-derived neurotrophic factor plasma levels in psoriasis patients. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas [Internet]* 2015; 48: 711–714. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200230>.
 294. Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, Chalimoniuk M, Niewiadomski W, Niewiadomska G. BDNF as a promising therapeutic agent in parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21.
 295. Cheon Y-H, Lee S-G, Kim M et al. The association of disease activity, pro-inflammatory cytokines, and neurotrophic factors with depression in patients with rheumatoid arthritis. *Brain, behavior, and immunity [Internet]* 2018; 73: 274–281. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29787856>.
 296. Zoladz JA, Pilc A, Majerczak J, Grandys M, Zapart-Bukowska J, Duda K. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society [Internet]* 2008; 59 Suppl 7: 119–132. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19258661>.
 297. Murawska-Cialowicz E, Wojna J, Zuwała-Jagiello J. Crossfit training changes brain-derived neurotrophic factor and irisin levels at rest, after wingate and progressive tests, and improves aerobic capacity and body

- composition of young physically active men and women. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society [Internet]* 2015; 66: 811–821. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769830>.
298. Ferris LT, Williams JS, Shen C-L. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Medicine and science in sports and exercise [Internet]* 2007; 39: 728–734. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414812>.
 299. Morais VAC de, Tourino MF da S, Almeida AC de S et al. A single session of moderate intensity walking increases brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic post-stroke patients. *Topics in stroke rehabilitation [Internet]* 2018; 25: 1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29078742>.
 300. Tan X, van Egmond LT, Cedernaes J, Benedict C. The role of exercise-induced peripheral factors in sleep regulation. *Molecular Metabolism [Internet]* 2020; 42: 101096. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212877820301708>.
 301. Coelho FM, Pereira DS, Lustosa LP et al. Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women. *Archives of gerontology and geriatrics [Internet]* 54: 415–420. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684022>.
 302. Rojas Vega S, Strüder HK, Vera Wahrman B, Schmidt A, Bloch W, Hollmann W. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain research [Internet]* 2006; 1121: 59–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010953>.
 303. Goekint M, Heyman E, Roelands B et al. No influence of noradrenaline manipulation on acute exercise-induced increase of brain-derived neurotrophic factor. *Medicine and science in sports and exercise [Internet]* 2008; 40: 1990–1996. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845978>.
 304. Gómez-Pinilla F, Ying Z, Opazo P, Roy RR, Edgerton VR. Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle. *The European journal of neuroscience [Internet]* 2001; 13: 1078–1084. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11285004>.
 305. Park J-S, Höke A. Treadmill exercise induced functional recovery after peripheral nerve repair is associated with increased levels of neurotrophic factors. *PloS one [Internet]* 2014; 9: e90245. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24618564>.
 306. Ilha J, da Cunha NB, Jaeger M et al. Treadmill step training-induced adaptive muscular plasticity in a chronic paraplegia model. *Neuroscience*

- letters [Internet] 2011; 492: 170–174. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310212>.
307. Ağargün M, Kara H AO. The reliability and validity of Turkish version of Pittsburgh Sleep Quality Index. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7: 107–15.
 308. Gencay-Can A, Can SS. Validation of the Turkish version of the fatigue severity scale in patients with fibromyalgia. *Rheumatology international* [Internet] 2012; 32: 27–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20658235>.
 309. Tuğlu, C , Dağdeviren N. The reliability and validity analysis of the Turkish version of Beck Depression Inventory for primary care. *Turkish Journal of Family Practice* 2007; 9: 117–122.
 310. Bilir Kaya B, İçağasıoğlu A. Reliability and validity of the Turkish version of short form 36 (SF-36) in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Surgery and Medicine* [Internet] 2018; 2. Available from: <https://ojs.selsistem.com.tr/doi/10.28982/josam.368341>.
 311. Wright DJ, Khan KM, Gossage EM, Saltissi S. Assessment of a low-intensity cardiac rehabilitation programme using the six-minute walk test. *Clinical rehabilitation* [Internet] 2001; 15: 119–124. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11330756>.
 312. Scherr J, Wolfarth B, Christle JW, Pressler A, Wagenpfeil S, Halle M. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *European journal of applied physiology* [Internet] 2013; 113: 147–155. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22615009>.
 313. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America* [Internet] 1990; 16: 513–537. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2217956>.
 314. Ansar Ahmed S, Dauphinee MJ, Talal N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* [Internet] 1985; 134: 204–210. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3964814>.
 315. Romão VC, Fonseca JE. Etiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A State-of-the-Art Review. *Frontiers in medicine* [Internet] 2021; 8: 689698. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34901047>.
 316. Takeda T. Treatment strategy of elderly rheumatoid arthritis. *Nihon Rinsho Men'eki Gakkai kaishi = Japanese journal of clinical immunology* [Internet] 2016; 39: 497–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049958>.
 317. Saag KG, Teng GG, Patkar NM et al. American College of Rheumatology

- 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism [Internet]* 2008; 59: 762–784. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18512708>.
318. Schur PH. Nonpharmacologic therapies for patients with rheumatoid arthritis.
 319. Costello R, Winthrop KL, Pye SR, Brown B, Dixon WG. Influenza and Pneumococcal Vaccination Uptake in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Immunosuppressive Therapy in the UK: A Retrospective Cohort Study Using Data from the Clinical Practice Research Datalink. *PloS one [Internet]* 2016; 11: e0153848. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27096429>.
 320. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende ECHM. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews [Internet]* 2009; : CD006853. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821388>.
 321. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *International journal of cardiology [Internet]* 2002; 85: 89–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12163213>.
 322. Chaudhari P. The impact of rheumatoid arthritis and biologics on employers and payers. *Biotechnology healthcare [Internet]* 2008; 5: 37–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22478712>.
 323. Flori L, Testai L, Calderone V. The “irisin system”: From biological roles to pharmacological and nutraceutical perspectives. *Life sciences [Internet]* 2021; 267: 118954. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33359670>.
 324. Wang L, Gao C, Zhu D, Chen LH. [Effect of functional exercises on patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis]. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health sciences [Internet]* 2018; 50: 991–997. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30562770>.
 325. Wen Z, Chai Y. Effectiveness of resistance exercises in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine [Internet]* 2021; 100: e25019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33787585>.
 326. Dündar, U Solak Ö. Romatoid artrit hastalarının pittsburgh uyku kalite indeksi ile değerlendirilmesi. *türkiye fiziksel tıp ve rehabilitasyon dergisi* 2009; 55: 107–110.
 327. McKenna SG, Donnelly A, Esbensen BA et al. The feasibility of an exercise intervention to improve sleep (time, quality and disturbance) in people with rheumatoid arthritis: a pilot RCT. *Rheumatology international*

- [Internet] 2021; 41: 297–310. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33386901>.
328. Irwin MR, Olmstead R, Motivala SJ. Improving sleep quality in older adults with moderate sleep complaints: A randomized controlled trial of Tai Chi Chih. *Sleep [Internet]* 2008; 31: 1001–1008. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18652095>.
 329. Abad VC, Sarinas PSA, Guilleminault C. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep medicine reviews [Internet]* 2008; 12: 211–228. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486034>.
 330. Drewes AM. Pain and sleep disturbances with special reference to fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England) [Internet]* 1999; 38: 1035–1038. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556252>.
 331. Santos RVT, Tufik S, De Mello MT. Exercise, sleep and cytokines: is there a relation? *Sleep medicine reviews [Internet]* 2007; 11: 231–239. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17517356>.
 332. King AC, Oman RF, Brassington GS, Bliwise DL, Haskell WL. Moderate-intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adults. A randomized controlled trial. *JAMA [Internet]* 1997; 277: 32–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8980207>.
 333. Hammam N, Gamal RM, Rashed AM, Elfetoh NA, Mosad E, Khedr EM. Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients: Association With Sleep Quality, Mood Status, and Disease Activity. *Reumatologia clinica [Internet]* 16: 339–344. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30139690>.
 334. Yentür SB, Ataş N, Öztürk MA, Oskay D. Comparison of the effectiveness of pilates exercises, aerobic exercises, and pilates with aerobic exercises in patients with rheumatoid arthritis. *Irish journal of medical science [Internet]* 2021; 190: 1027–1034. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33094465>.
 335. Rongen-van Dartel SAA, Repping-Wuts H, Flendrie M et al. Effect of Aerobic Exercise Training on Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Arthritis care & research [Internet]* 2015; 67: 1054–1062. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624016>.
 336. Neuberger GB, Aaronson LS, Gajewski B et al. Predictors of exercise and effects of exercise on symptoms, function, aerobic fitness, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism [Internet]* 2007; 57: 943–952. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17665488>.
 337. Rugiene R, Dadoniene J, Venalis A. [Adaptation of health-related quality of life (“SF-36”) questionnaire, its validation and assessment of performance for control group and patients with rheumatoid arthritis].

- Medicina (Kaunas, Lithuania) [Internet] 2005; 41: 232–239. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15827391>.
338. Sobue Y, Kojima T, Ito H et al. Does exercise therapy improve patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis for the update of the 2020 JCR guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Modern rheumatology [Internet] 2022; 32: 96–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33565350>.
 339. Hu H, Xu A, Gao C, Wang Z, Wu X. The effect of physical exercise on rheumatoid arthritis: An overview of systematic reviews and meta-analysis. Journal of advanced nursing [Internet] 2021; 77: 506–522. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33176012>.
 340. Rahman MM, Khasru MR, Rahman MA et al. Quality of Life Assessment by SF-36 among the Patients with Rheumatoid Arthritis. Mymensingh medical journal: MMJ [Internet] 2022; 31: 586–591. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35780337>.
 341. Peynirci Cerşit H, Yağcı İ, Cerşit S. The improvement in aerobic capacity, disease activity, and function in patients with rheumatoid arthritis following cardiac rehabilitation program: A single-center, controlled study. Turkish journal of physical medicine and rehabilitation [Internet] 2020; 66: 121–133. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32760888>.
 342. Huang W, Liu Y, Xu H et al. Association of the serum irisin level with obstructive sleep apnea: a body mass index- and physical activity-matched study. Endocrine Journal [Internet] 2020; 67: 607–612. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/67/6/67_EJ19-0590/_article.
 343. Wang X, Zhang Z, Lan X et al. Irisin Is Correlated with Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea Patients. International journal of hypertension [Internet] 2021; 2021: 4717349. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34804606>.
 344. Gamal RM, Mohamed ME, Hammam N, El Fetoh NA, Rashed AM, Furst DE. Preliminary study of the association of serum irisin levels with poor sleep quality in rheumatoid arthritis patients. Sleep medicine [Internet] 2020; 67: 71–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31918120>.
 345. Ercan Z, Deniz G, Yentur SB et al. Effects of acute aerobic exercise on cytokines, klotho, irisin, and vascular endothelial growth factor responses in rheumatoid arthritis patients. Irish journal of medical science [Internet] 2022; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35296975>.
 346. Monteiro BC, Monteiro S, Candida M et al. Relationship Between Brain-Derived Neurotrophic Factor (Bdnf) and Sleep on Depression: A Critical Review. Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health [Internet] 2017; 13: 213–219. Available from: <https://clinical-practice-and-epidemiology-in-mental-health.com/VOLUME/13/PAGE/213/>.

347. Wang M, Zhang B, Zhou Y et al. Sleep improvement is associated with the antidepressant efficacy of repeated-dose ketamine and serum BDNF levels: a post-hoc analysis. *Pharmacological reports : PR [Internet]* 2021; 73: 594–603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33387333>.
348. Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, Møller NC, Andersen LB. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scandinavian journal of medicine & science in sports [Internet]* 2014; 24: 1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23600729>.
349. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports medicine (Auckland, N.Z.) [Internet]* 2010; 40: 765–801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20726622>.
350. Martínez-Díaz IC, Escobar-Muñoz MC, Carrasco L. Acute Effects of High-Intensity Interval Training on Brain-Derived Neurotrophic Factor, Cortisol and Working Memory in Physical Education College Students. Available from: www.mdpi.com/journal/ijerph.
351. Imboden C, Gerber M, Beck J et al. Aerobic Exercise and Stretching as Add-On to Inpatient Treatment for Depression Have No Differential Effects on Stress-Axis Activity, Serum-BDNF, TNF-Alpha and Objective Sleep Measures. *Brain sciences [Internet]* 2021; 11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33805073>.
352. Rodziewicz E, Król-Zielińska M, Zieliński J, Kusy K, Ziemann E. Plasma Concentration of Irisin and Brain-Derived-Neurotrophic Factor and Their Association With the Level of Erythrocyte Adenine Nucleotides in Response to Long-Term Endurance Training at Rest and After a Single Bout of Exercise. *Frontiers in Physiology [Internet]* 2020; 11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2020.00923/full>.
353. Kargotich S, Goodman C, Keast D et al. Influence of exercise-induced plasma volume changes on the interpretation of biochemical data following high-intensity exercise. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine [Internet]* 1997; 7: 185–191. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262885>.
354. Kargotich S, Goodman C, Keast D, Morton AR. The influence of exercise-induced plasma volume changes on the interpretation of biochemical parameters used for monitoring exercise, training and sport. *Sports medicine (Auckland, N.Z.) [Internet]* 1998; 26: 101–117. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9777683>.

X. EKLER

EK-1: Hasta Değerlendirme Formu

Olgu adı-soyadı	
Protokol no /Tarih	
Telefon no / Adres	
Doğum Yeri-Tarihi:	
Yaş ve Cinsiyet:	/ 1. K 2. E
Hastalık süresi /RF ve anti-CCP varlığı	
Sigara-alkol kullanımı/paket yılı	
Öğrenim Durumu;	1. Okuryazar değil 2. Okuryazar 3. İlköğretim 4. Ortaokul 5. Lise 6. Üniversite
Boy-kilo-vücut kitle indeksi	
Kullandığı ilaçlar ve dozu	

DAS 28 Skoru	TÖ:	TS:
Pittsburgh uyku kalite indeksi	TÖ:	TS:
Yorgunluk şiddet ölçeği	TÖ:	TS:
SF-36 Yaşam kalitesi anketi	TÖ/TS Fiziksel fonksiyon: Fiziksel Rol Kısıtlılığı: Emosyonel rol kısıtlılığı: Vitalite(enerji/yorgunluk): Mental sağlık: Sosyal fonksiyon: Ağrı: Genel sağlık:	
Beck Depresyon Ölçeği	TÖ:	TS:

EK-2: Serum İrisin ve BDNF Düzeyleri

	Tedavi öncesi (TÖ)	Tedavi sonrası (TS)
BDNF (ng/dl)		
İrisin (ng/dl)		

6 (ALTI) DAKİKA YÜRÜME TESTİ MESAFESİ (KPR GRUBU İÇİN)

Tedavi öncesi (TÖ):

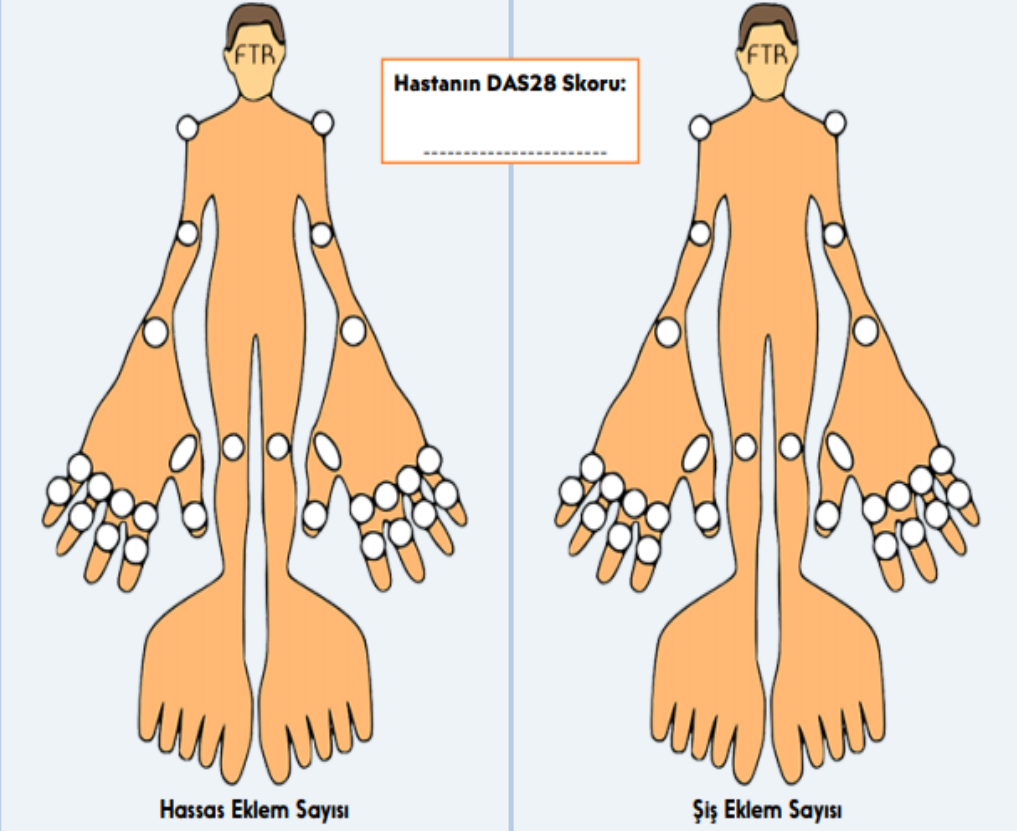
Tedavi sonrası (TS):

EK-3: DAS 28 Hastalık Aktivite Skoru

DAS28 (Disease Activity Score 28)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

	
Hastalık Aktivite Skoru 28 (Değer Aralığı; 0 - 9,4)	
Şiş Eklem Sayısı: ŞES28	
Hassas Eklem Sayısı: HES28	
Eritrosit Sedimentasyon Hızı: ESH	
Global VAS (genel sağlık değerlendirmesi): VAS	
DAS28 = $(0,56 \times \sqrt{HES28}) + (0,28 \times \sqrt{ŞES28}) + (0,70 \times \ln ESH) + (0,014 \times VAS)$	
Remisyon: ≤ 2,6	Düşük Hastalık Aktivitesi: 2,6-3,2
Orta Şiddette Hastalık: 3,2-5,1	
Yüksek Hastalık Aktivitesi: ≥ 5,1	

Fransen J, van Riel PL. (2005) Clin Exp Rheumatol. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):593-9

EK-4: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?genel yatış saati

2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?
.....dakika

3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?genel kalkış saati

4. Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)saat (bir gecede ki uyku süresi)

Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz.

5. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

(a) 30 dakika içinde uykuya dalamadınız

- a)Geçen ay boyunca hiç
- b)Ayda 1'den ↓
- c)Ayda 1 veya 2 kez
- d)Ayda 3 veya↑

(b) Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız

- a)Geçen ay boyunca hiç
- b)Ayda 1'den ↓
- c)Ayda 1 veya 2 kez
- d)Ayda 3 veya↑

(c) Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız

- a)Geçen ay boyunca hiç
- b)Ayda 1'den ↓
- c)Ayda 1 veya 2 kez
- d)Ayda 3 veya↑

(d) Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz

- a) Geçen ay boyunca hiç
- b) Ayda 1'den ↓
- c) Ayda 1 veya 2 kez
- d) Ayda 3 veya↑

(e) Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız

- a)Geçen ay boyunca hiç
- b)Ayda 1'den ↓
- c)Ayda 1 veya 2 kez
- d)Ayda 3 veya↑

(f) Aşırı derecede üşüdünüz

- a)Geçen ay boyunca hiç

- b) Ayda 1'den ↓
- c) Ayda 1 veya 2 kez
- d) Ayda 3 veya ↑

(g) Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz

- a) Geçen ay boyunca hiç
- b) Ayda 1'den ↓
- c) Ayda 1 veya 2 kez
- d) Ayda 3 veya ↑

(h) Kötü rüyalar gördünüz

- a) Geçen ay boyunca hiç
- b) Ayda 1'den ↓
- c) Ayda 1 veya 2 kez
- d) Ayda 3 veya ↑

(i) Ağrı duydunuz

- a) Geçen ay boyunca hiç
- b) Ayda 1'den ↓
- c) Ayda 1 veya 2 kez
- d) Ayda 3 veya ↑

(j) Diğer nedenler lütfen belirtiniz.....

Geçen ay diğer nedenlerden dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız

- a) Geçen ay boyunca hiç
- b) Ayda 1'den ↓
- c) Ayda 1 veya 2 kez
- d) Ayda 3 veya ↑

6. Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz

- a) Çok iyi
- b) Oldukça iyi
- c) Oldukça kötü
- d) Çok kötü

7. Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

- a) Geçen ay boyunca hiç
- b) Ayda 1'den ↓
- c) Ayda 1 veya 2 kez
- d) Ayda 3 veya ↑

8. Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

- a) Geçen ay boyunca hiç
- b) Ayda 1'den ↓
- c) Ayda 1 veya 2 kez
- d) Ayda 3 veya ↑

9. Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

- a)Hiç problem oluşturmadı
- b)Yalnızca çok az bir problem oluşturdu
- c)Bir dereceye kadar problem oluşturdu
- d)Çok büyük bir problem oluşturdu

10. Bir yatak partneriniz var mı?

- a)Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok
- b)Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var
- c)Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
- d)Partner aynı yatakta

11. Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkta yaşadığınızı sorun.

(a) Gürültülü horlama

- a)Geçen ay boyunca hiç
- b)Ayda 1'den ↓
- c)Ayda 1 veya 2 kez
- d)Ayda 3 veya ↑

(b)Uykuda iken nefes alıp verme arasında uzun aralıklar

- a)Geçen ay boyunca hiç
- b)Ayda 1'den ↓
- c)Ayda 1 veya 2 kez
- d)Ayda 3 veya ↑

(c)Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama

- a)Geçen ay boyunca hiç
- b)Ayda 1'den ↓
- c)Ayda 1 veya 2 kez
- d)Ayda 3 veya ↑

(d)Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık

- a)Geçen ay boyunca hiç
- b)Ayda 1'den ↓
- c)Ayda 1 veya 2 kez
- d)Ayda 3 veya ↑

(e)Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız; lütfen belirtiniz.....

- a)Geçen ay boyunca hiç
- b)Ayda 1'den ↓
- c)Ayda 1 veya 2 kez
- d)Ayda 3 veya ↑

EK-5: Yorgunluk Şiddet Ölçeği

Bugün de dahil olmak üzere son bir hafta içerisindeki yorgunluk durumunuza uygun olan seçeneği işaretleyiniz

1. Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır

1 _____ 7

Hiç katılmıyorum kesinlikle katılıyorum

2. Egzersiz yapmak beni yoruyor

1 _____ 7

Hiç katılmıyorum kesinlikle katılıyorum

3. Kolay yoruluyorum

1 _____ 7

Hiç katılmıyorum kesinlikle katılıyorum

4. Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler

1 _____ 7

Hiç katılmıyorum kesinlikle katılıyorum

5. Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur

1 _____ 7

Hiç katılmıyorum kesinlikle katılıyorum

6. Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel olur

1 _____ 7

Hiç katılmıyorum kesinlikle katılıyorum

7. Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı etkiler

1 _____ 7

Hiç katılmıyorum kesinlikle katılıyorum

8. Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3 şikayetten biridir.

1 _____ 7

Hiç katılmıyorum kesinlikle katılıyorum

9. Yorgunluk işimi, aile ve sosyal hayatımı etkiler.

1 _____ 7

Hiç katılmıyorum kesinlikle katılıyorum

1= hiç katılmıyorum

2= katılmıyorum

3= katılmama eğilimindeyim

4= fikrim yok

5=katılma eğilimindeyim

6= katılıyorum

7= kesinlikle katılıyorum

EK-6: SF-36 Yaşam Kalitesi Anketi

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

- a. Mükemmel
- b. Çok iyi
- c. İyi
- d. Orta
- e. Kötü

2. Bir yıl öncesine karşılaştığınızda, şimdi genel olarak sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?

- a. Bir yıl öncesine göre çok daha iyi
- b. Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi
- c. Bir yıl öncesine göre hemen hemen aynı
- d. Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü
- e. Bir yıl öncesinden çok daha kötü

3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

a. Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

☐
☐
☐

b. Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

☐
☐
☐

c. Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

☐
☐
☐

d. Merdivenle çok sayıda kat çıkma

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

☐
☐
☐

e. Merdivenle bir kat çıkma

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

☐
☐
☐

f. Eğilme veya diz çökme

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

☐
☐
☐

g. Bir iki kilometre yürüme

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

☐
☐
☐

h. Birkaç yüz metre yürüme

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

☐
☐
☐

i. Yüz metre yürümek

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

☐
☐
☐

j. Kendi kendine banyo yapma veya giyinme

Evet, oldukça kısıtlıyor Evet, biraz kısıtlıyor Hayır, hiç kısıtlamıyor

☐
☐
☐

4. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

- a. İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?
- b. Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?

- c. İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlanma oldu mu?
d. İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örneğin daha fazla çaba gerektirmesi)

1. Evet

2. Hayır

5. Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

- a. İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?
b. Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?
c. İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?

1. Evet

2. Hayır

6. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a. Hiç etkilemedi
b. Biraz etkiledi
c. Orta derecede etkiledi
d. Oldukça etkiledi
e. Aşırı etkiledi

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- a. Hiç
b. Çok hafif
c. Hafif
d. Orta
e. Şiddetli
f. Çok şiddetli

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem eviştirinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- a. Hiç etkilemedi
b. Biraz etkiledi
c. Orta derecede etkiledi
d. Oldukça etkiledi
e. Aşırı etkiledi

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak, seçiniz.

a. Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?

Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
☐	☐	☐	☐	☐	☐

b. Çok sinirli bir insan oldunuz mu?

Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
☐	☐	☐	☐	☐	☐

c. Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?

Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
☐	☐	☐	☐	☐	☐

d. Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?

Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
☐	☐	☐	☐	☐	☐

e. Kendinizi enerjik hissettiniz mi?

Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
☐	☐	☐	☐	☐	☐

f. Kendinizi kederli ve hüznü hissettiniz mi?

Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
☐	☐	☐	☐	☐	

g. Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?

Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
☐	☐	☐	☐	☐	

h. Kendinizi mutlu hissettiniz mi?

Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
☐	☐	☐	☐	☐	

i. Kendinizi yorgun hissettiniz mi?

Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
☐	☐	☐	☐	☐	

10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

- a. Her zaman
- b. Çoğu zaman
- c. Bazen
- d. Nadiren
- e. Hiçbir zaman

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır?

Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.

Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
☐	☐	☐	☐	☐

b. Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.

Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
☐	☐	☐	☐	☐

c. Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.

Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
☐	☐	☐	☐	☐

d. Sağlığım mükemmel

Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
☐	☐	☐	☐	☐

EK-7: Beck Depresyon Ölçeği

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler ve önünde sayılar yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatle okuyunuz.

BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA İÇİNDE kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçin ve yanındaki KUTUCUĞU işaretleyin. Seçiminizi yapmadan önce gruptaki cümlelerin hepsini dikkatle okuyunuz ve yalnızca bir maddeyi işaretleyin.

- (0) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
- (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
- (3) O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

- (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
- (1) Gelecek hakkında karamsarım.
- (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
- (3) Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

- (0) Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
- (1) Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
- (2) Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
- (3) Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.

- (0) Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
- (1) Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
- (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
- (3) Herşeyden sıkılıyorum.

- (0) Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
- (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

- (0) Kendimden memnunum.
- (1) Kendi kendimden pek memnun değilim.
- (2) Kendime çok kızıyorum.
- (3) Kendimden nefret ediyorum.

- (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
- (1) Zayıf yanlarım veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
- (2) Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
- (3) Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.

- (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
- (1) Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor, fakat yapmıyorum.

- (2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- (0) Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- (0) Şimdi her zaman olduğumdan sinirli değilim.
(1) Eskisine kıyasla daha kolay kızıyorum.
(2) Şimdi hep sinirliyim.
(3) Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- (0) Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
(1) Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
(2) Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim.
(3) Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum.
- (0) Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiç karar veremiyorum.
- (0) Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.
(1) Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
(2) Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- (0) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
(1) Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
(2) Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
(3) Hiçbir şey yapamıyorum.
- (0) Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
(1) Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden bir-iki saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
(3) Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
- (0) Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
(1) Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
(2) Yaptığım hemen her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- (0) İştahım her zamanki gibi
(1) İştahım eskisi kadar iyi değil
(2) İştahım çok azaldı.

- (3) Artık hiç iştahım yok.
- (0) Son zamanlarda kilo vermedim.
(1) İki kilodan fazla kilo verdim.
(2) Dört kilodan fazla kilo verdim.
(3) Altı kilodan fazla kilo verdim.
- (0) Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
(1) Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
(2) Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zorlaşıyor.
(3) Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- (0) Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim.
(1) Cinsel konularda eskisinden daha az ilgiliyim.
(2) Cinsel konularda şimdi çok daha az ilgiliyim.
(3) Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.
- (0) Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.
(1) Cezalandırılabilceğimi seziyorum.
(2) Cezalandırılmayı bekliyorum.
(3) Cezalandırıldığımı hissediyorum.

1 - 10: ARASI PUAN NORMAL
11 - 16: HAFİF RUHSAL SIKINTI
17 - 20: SINIRDA KLİNİK DEPRESYON
21 - 30: ORTA DEPRESYON
31 - 40: CİDDİ DEPRESYON
40 ÜZERİ: ÇOK CİDDİ DEPRESYON

17 VE ÜZERİ UZUN SÜRELİ PUANLAMA TIBBİ DESTEK ALMANIZI
GEREKTİRİR